

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DIE QUANTIFIZIERUNG
VON ANTIDEPRESSIVA UND STIMMUNGSSTABILISATOREN
DIE BEDEUTUNG DER RICHTLINIE DER BUNDESÄRZTEKAMMER (RILI-BÄK)
ZUR QUALITÄTSSICHERUNG LABORATORIUMSMEDIZINISCHER
UNTERSUCHUNGEN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marlen Fuchs

2011

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**DIE QUANTIFIZIERUNG
VON ANTIDEPRESSIVA UND STIMMUNGSSTABILISATOREN
DIE BEDEUTUNG DER RICHTLINIE DER BUNDESÄRZTEKAMMER (RILI-BÄK)
ZUR QUALITÄTSSICHERUNG LABORATORIUMSMEDIZINISCHER
UNTERSUCHUNGEN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marlen Fuchs

2011

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen

2. Berichterstatter: PD Dr. Sebastian Hahnel

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 2012

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	1
1.1	Entwicklung der Qualitätssicherung von Laboranalysen	1
1.2	Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK)	4
1.3	Qualitätssicherung des klinisch-pharmakologischen Labors in Regensburg	6
1.4	Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren.....	7
1.4.1	Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)	7
1.4.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).....	8
1.4.3	Antidepressiva	8
1.4.4	Stimmungsstabilisatoren/Phasenprophylaktika	12
1.5	Fragestellung	13
2	Material und Methoden	14
2.1	Kennenlernen der Laborabläufe	14
2.2	Zuordnung der Wirkstoffe zu den Analysenmethoden.....	14
2.3	Erstellen der Verfahrensanweisungen	16
2.4	Erstellung der Arbeitsanweisungen	17
2.5	Dokumentation der internen Qualitätssicherung.....	18
2.5.1	Berechnung des Mittelwertes	19
2.5.2	Berechnung der empirischen Standardabweichung	19
2.5.3	Berechnung des Variationskoeffizienten	20
2.5.4	Berechnung des quadratischen Mittelwertes der Messabweichung.....	20
2.5.5	Berechnung der systematischen Messabweichung (Unrichtigkeit).....	20
2.5.6	Berechnung von laboratoriumsinternen Fehlergrenzen.....	21
2.5.7	Erstellen der Grafiken	21

3	Ergebnisse.....	23
3.1	Verfahrensanweisungen	23
3.1.1	Verfahrensanweisung Abfallentsorgung	23
3.1.2	Verfahrensanweisung Blutabnahme	27
3.1.3	Verfahrensanweisung Kalibrierung	31
3.1.4	Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme	39
3.1.5	Verfahrensanweisung Pipettieren	42
3.1.6	Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum	56
3.2	Arbeitsanweisungen Antidepressiva	62
3.2.1	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Amitriptylin	62
3.2.2	Arbeitsanweisungen für die Konzentrationsbestimmung von Citalopram	76
3.2.3	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Clomipramin	133
3.2.4	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Desipramin	133
3.2.5	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Doxepin	133
3.2.6	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Duloxetine	134
3.2.7	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Imipramin	163
3.2.8	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Maprotilin	163
3.2.9	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Mirtazapin	163
3.2.10	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Norclomipramin	163
3.2.11	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Nordoxepin	163
3.2.12	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Nortriptylin	164
3.2.13	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Trimipramin	164
3.2.14	Arbeitsanweisungen für die Konzentrationsbestimmung von Venlafaxin	164
3.3	Arbeitsanweisungen Stimmungsstabilisatoren/Phasenprophylaktika	165
3.3.1	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von 10-OH-Carbamazepin	165
3.3.2	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Lamotrigin	189
3.3.3	Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Oxcarbazepin	189

3.4	Dokumentation der internen Qualitätssicherung bei Antidepressiva	190
3.4.1	Amitriptylin (TCA-Verfahren).....	191
3.4.2	Citalopram (TDM 1a-Verfahren)	200
3.4.3	Citalopram (TDM 2-Verfahren)	209
3.4.4	Clomipramin (TCA-Verfahren)	218
3.4.5	Desipramin (TCA-Verfahren)	227
3.4.6	Doxepin (TCA-Verfahren)	236
3.4.7	Duloxetin (TDM 3a-Verfahren).....	245
3.4.8	Imipramin (TCA-Verfahren)	247
3.4.9	Maprotilin (TCA-Verfahren).....	256
3.4.10	Mirtazapin (TDM 2-Verfahren)	265
3.4.11	Norclomipramin (TCA-Verfahren)	274
3.4.12	Nordoxepin (TCA-Verfahren).....	283
3.4.13	Nortriptylin (TCA-Verfahren)	292
3.4.14	Trimipramin (TCA-Verfahren)	301
3.4.15	Venlafaxin (TDM 1a-Verfahren).....	310
3.4.16	Venlafaxin (TDM 2-Verfahren).....	319
3.5	Dokumentation der internen Qualitätssicherung bei Stimmungsstabilisatoren	328
3.5.1	10-OH-Carbazepin (TDM 1b-Verfahren)	329
3.5.2	Lamotrigin (TDM 1a-Verfahren).....	338
3.5.3	Oxcarbazepin (TDM 1b-Verfahren)	345
4	Diskussion.....	354
4.1	Allgemeines	354
4.2	Verfahrensanweisungen	354
4.3	Arbeitsanweisungen.....	356
4.4	Interne Qualitätssicherung	358

5	Zusammenfassung	367
6	Literaturverzeichnis	369
7	Abkürzungsverzeichnis.....	377
8	Abbildungsverzeichnis.....	378
9	Tabellenverzeichnis	383
10	Verzeichnis der Berechnungsformeln.....	385
11	Lebenslauf	386
12	Danksagung	387
13	Erklärung	388
14	Anhang.....	389

1 Einleitung

1.1 Entwicklung der Qualitätssicherung von Laboranalysen

Die Grundidee, biologisches Material des Menschen zu untersuchen und daraus eine Diagnose abzuleiten, entsteht bereits in der Antike. Beginnend mit Hippokrates entwickelt sich die Viersäftelehre des Blutes und zur Diagnosestellung werden Farbe und Beschaffenheit von Aderlassblut geprüft [1]. Mit Beginn der Neuzeit werden diese Lehren zunehmend verworfen. Durch die fortschreitende Entwicklung der Mikroskopie und anderer Untersuchungsmethoden können immer genauere Blutanalysen vorgenommen werden [1], [2]. Ende des 17. Jahrhunderts führt Robert Boyle erste physikalisch-chemische Blutuntersuchungen durch und legt damit den Grundstein für die sich in den nächsten Jahrhunderten schnell weiterentwickelnde Methodik der Blutanalyse [3], [4], [5]. Heute stehen hochmoderne Analysegeräte in speziell dafür ausgestatteten Laboratorien zur Verfügung, welche die Untersuchung unzähliger verschiedener Parameter im Blut, Urin, Liquor usw. ermöglichen [6], [7].

Der Begriff Laboratorium (lat. labor: Anstrengung, Mühe, Arbeit [8]) steht vor wenigen Jahrhunderten noch hauptsächlich für Arbeitsstätten von Alchemisten und Apothekern [7]. Aktuell wird das Laboratorium, oder auch Labor, als „Arbeits-, Forschungsstätte für experimentelle wissenschaftliche Arbeiten im Bereich von Naturwissenschaften und Medizin“ definiert [9]. Erst im Laufe der Zeit hat sich das Labor also zu einer Produktionsstätte wissenschaftlichen Wissens im heutigen Sinne entwickelt, das heißt man findet eine Kombination aus praktischer Forschung, Datensammlung und Dokumentation [7].

Technischer Fortschritt und Weiterentwicklungen in sämtlichen Bereichen der Gesellschaft lassen in der Vergangenheit aber bald ein neues Problem aufkommen. Ohne Vorgaben und Regeln sind alle neugewonnenen Ergebnisse und Untersuchungen nur auf regionaler Ebene wertvoll, der Austausch und die Vergleichbarkeit beispielsweise zwischen Ländern sind dagegen nicht möglich. So erklären sich die Bemühungen zur Standardisierung, das heißt Festsetzen von Normen und Maßeinheiten, in Europa im späten 18. Jahrhundert. Zu dieser Zeit kann die Normung der Maßeinheiten in Frankreich zu den ersten Versuchen der Standardisierung gezählt werden [10].

Der Grundgedanke der Qualitätssicherung bei Untersuchungen von biologischem Material des Menschen wird Ende des 19. Jahrhunderts verwirklicht. Es herrscht Unzufriedenheit darüber, dass Untersuchungen und dabei gewonnene Messergebnisse unterschiedlicher Personen oder Institutionen nicht vergleichbar sind [7], [10], [11].

Eine Umsetzung findet die Idee der Qualitätssicherung mit der Gründung des Paul-Ehrlich-Instituts am 1. Juni 1896 als Institut für Serumforschung und Serumprüfung in Steglitz bei Berlin, dessen Auftrag die Entwicklung und Umsetzung der Grundprinzipien staatlicher Arzneimittelkontrolle war [12]. Weiter wird die Idee der Qualitätssicherung in der Laboranalytik mit der Gründung der Hämometerprüfstelle 1936 in Jena umgesetzt. Dies geschieht durch Prof. Ludwig Heilmeyer im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin [13]. Ein Hämometer ist eine Apparatur zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes des Blutes [14]. Die Hämometerprüfstelle, die 1946 nach Freiburg umzieht, arbeitet zahlreiche Normentwürfe für hämatologische Geräte und Techniken aus [13], [15]. 1966 wird die Fachgesellschaft "Hämometerprüfstelle, Institut für Standardisierung und Dokumentation in der Hämatologie e.V." gegründet, wobei sie zwei Jahre später in "Hämometerprüfstelle, Institut für Standardisierung und Dokumentation in medizinischen Laboratorien" umbenannt und ihr Aufgabenfeld erweitert wird. Dies geschieht in Zusammenarbeit von Dr. Karl-Georg von Boroviczény, Dr. Albert von Klein-Wisenberg und Prof. Dr. Richard Merten. Seit 1968 führt die Fachgesellschaft Ringversuche im Rahmen der externen Qualitätssicherung auf dem Gebiet der Hämatologie und seit 1970 in allen Bereichen der Laboratoriumsdiagnostik durch [13], [16], [17]. Ein Ringversuch ist eine Methode der externen Qualitätssicherung um die Genauigkeit von Messverfahren und deren Ergebnisse quantitativ zwischen unterschiedlichen Labors zu vergleichen. Der Vergleich der Ergebnisse erlaubt es dann, Aussagen über die Messgenauigkeit und über die Messqualität der beteiligten Labore zu machen [18]. 1998 zieht die Gesellschaft nach Düsseldorf um und seit 2005 trägt sie den Namen „INSTAND e.V. Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.“ [13].

Neben INSTAND gründen sich weitere Institute und Fachgesellschaften, bei denen die Qualitätssicherung einen hohen Stellenwert einnimmt. Ein Beispiel ist die Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie, die als Träger der ARVECON GmbH auch Ringversuche anbietet [19], [20]. Weiter zu nennen ist die Deutsche

Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., die mit ihrem Referenzinstitut für Bioanalytik ebenfalls Ringversuche durchführt [21], [22].

Die allgemeinen Ziele dieser Gesellschaften werden anhand dem Beispiel von INSTAND dargestellt. „Das Ziel von INSTAND e.V. ist die Förderung der Forschung in der Qualitätssicherung und die Verbesserung der Patientenversorgung durch verbesserte Diagnostik, Therapieüberwachung, Nachsorge und Rehabilitation in der Medizin sowie die Früherkennung von Erkrankungen durch Verbesserung der Analysen und deren Bewertung. Die interne und externe Qualitätssicherung und damit Verbesserung der Zuverlässigkeit von Laboranalysen im medizinischen Laboratorium ist der Schwerpunkt der Tätigkeit. Dieses Ziel wird erreicht durch eigene Forschung und durch Mitarbeit in Standardisierungsorganisationen (DIN, ISO, CEN), durch Zusammenarbeit mit verschiedenen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und durch Zusammenarbeit mit wissenschaftlichen Dachorganisationen (...), mit der Bundesärztekammer, der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt u.a.“ [17].

1.2 Richtlinien der Bundesärztekammer (Rili-BÄK)

1971 werden die ersten "Richtlinien zur Qualitätskontrolle im medizinischen Laboratorium" von der Bundesärztekammer herausgegeben. Nach Überarbeitung und Aktualisierung 1987 und 2001, erscheint am 23. November 2007 die aktuell gültige Richtlinie [13], [23], [24], [25], [26]. Die aktuelle Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen befindet sich im Anhang.

Diese Richtlinie tritt am 01. April 2008 mit einer Übergangsregelung von 24 Monaten in Kraft. Das bedeutet, dass in dieser Übergangszeit noch nach der Richtlinie von 2001 gearbeitet werden kann, spätestens ab 01. April 2010 müssen aber die Anforderungen der neuen Richtlinie erfüllt werden. Ausnahme bilden die Ringversuche, die bereits seit dem 01. Januar 2009 nach den Grenzen der neuen Richtlinie bewertet werden müssen [26 S. A355, Teil F].

In der Version der Rili-BÄK von 2001 [24] sind im Gegensatz zur aktuellen Version keine Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Konzentrationsbestimmung von Psychopharmaka vorgesehen. Die neue Rili-BÄK [26] betrifft nun auch das klinisch-pharmakologische Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg, das Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen von Psychopharmaka im Serum durchführt.

Die Richtlinie der Bundesärztekammer vom 23. November 2007 beschreibt in Teil A allgemeine Anforderungen für alle Bereiche der laboratoriumsmedizinischen Diagnostik und in Teil B spezifische Anforderungen an Laboratorien, die quantitative Untersuchungen durchführen.

In Teil A werden der Geltungsbereich und die Ziele der Richtlinien definiert [26 S. A341, Teil A]. Nach ausführlichen Begriffsbestimmungen folgen Bestimmungen über Struktur und Ressourcen wie Personal und Ausrüstung eines Labors [26 S. A341-A344, Teil A]. Der Abschnitt über laboratoriumsmedizinische Untersuchungen umfasst zum einen grundlegende Anforderungen an die Analytik im engeren Sinne, das heißt die genaue Beschreibung aller Laborprozesse. Zum anderen nehmen Forderungen an die Präanalytik, beispielsweise Probengewinnung, Transport und Probenvorbereitung, sowie an die Postanalytik, beispielsweise die Freigabe von Untersuchungsergebnissen, einen hohen Stellenwert ein [26 S. A345f, Teil A]. Weiter wird das

Qualitätsmanagementsystem beschrieben und die Durchführung interner und externer Qualitätssicherung gefordert [26 S. A346f, Teil A].

Im speziellen Teil B werden die Grundsätze, Durchführung und Dokumentation der Qualitätssicherung erläutert. Die interne Qualitätssicherung umfasst ein laborinternes Kontrollprobensystem. Es werden die Anforderungen an die Durchführung der Kontrollprobeneinzelmessung und die Bewertung der Ergebnisse dieser Messungen gestellt. Weiter wird die Berechnung und Bewertung des quadratischen Mittelwerts der Messabweichung und für Messgrößen, die nicht in der gesonderten Tabelle B1 der Rili-BÄK aufgeführt sind, die Berechnung laboratoriumsinterner Fehlergrenzen gefordert [26 S. A347-A349, Teil B].

Die externe Qualitätssicherung muss von allen Laboratorien, die Wirkstoffe aus der Tabelle B1 bestimmen, mittels Ringversuche alle drei Monate durchgeführt werden [26 S. A349f, Teil B].

1.3 Qualitätssicherung des klinisch-pharmakologischen Labors in Regensburg

Im klinisch-pharmakologische Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg werden zur internen Qualitätssicherung kommerziell erworbene Kontrollproben mit bekannten Konzentrationen bei jeder Wirkstoffkonzentrationsbestimmung mitgemessen und kontrolliert, ob der gemessene Wert der Kontrolle im geforderten Referenzbereich des Herstellers liegt. Ist das der Fall, kann mit der Wirkstoffkonzentrationsbestimmung der Patientenproben begonnen werden. Liegt die Kontrolle außerhalb des Referenzbereichs, muss neu kalibriert werden bis die Kontrolle im geforderten Intervall liegt.

Als noch keine Kontrollproben kommerziell erworben werden konnten, wurden diese selbst im Labor hergestellt. Dafür wurden alle Reinsubstanzen einzeln eingewogen und in Serum gelöst. Bereits vor der Durchführungen der Messung können diverse Ungenauigkeiten, zum Beispiel beim Einwiegen oder Pipettieren, die Kontrollprobe verfälschen. Systematische Fehler des Labors konnten somit nicht effizient aufgedeckt werden. So erklärt sich das Bestreben der Rili-BÄK, nach Möglichkeit kommerziell erworbene Kontrollen zu verwenden.

Die externe Qualitätssicherung bedeutet die Teilnahme an Ringversuchen, die für das Regensburger Labor laut Rili-BÄK zwar nicht gefordert wird [26 S. A349f, Teil B], zur Selbstkontrolle aber freiwillig durchgeführt wird. Dazu werden regelmäßig Proben mit unbekannter Konzentration gemessen, die von Referenzinstituten, momentan Heathcontrol und ARVECON, hergestellt werden. Das Ergebnis wird dem Institut übermittelt und von diesem geprüft, ob es im festgelegten Referenzbereich liegt. Bei Bestehen erhält das Labor ein für ein Jahr gültiges Zertifikat. Bei Nichtbestehen muss nach erfolgter Fehlerbehebung ein neuer Ringversuch vor Ablauf des Zertifikats erfolgreich abgelegt werden. Ansonsten ist das Labor für die Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen von Patientenproben gesperrt.

1.4 Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren

1.4.1 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Mit Hilfe des Therapeutischen Drug Monitoring wird eine medikamentöse Therapie kontrolliert und geleitet. Es soll unter anderem Nebenwirkungen minimieren, die Effizienz der Behandlung steigern und Aufschluss über die Mitarbeit des Patienten geben [27], [28], [29].

Beim TDM wird die Wirkstoffkonzentration des Pharmakons in regelmäßig abgenommenem Blut bestimmt und der behandelnde Arzt erhält somit Informationen darüber, ob der gemessene Wert im therapeutischen Referenzbereich liegt. Der therapeutische Referenzbereich bewegt sich zwischen einem unteren Grenzwert, der überschritten sein muss, um eine erwünschte Wirkung des Pharmakons erwarten zu können, und einem oberen Grenzwert, der nicht überschritten werden sollte, um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden [30], [31], [32]. 2004 wurde eine Konsensusleitlinie der Arbeitsgruppe TDM der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) veröffentlicht. Darin sind die validesten therapeutischen Referenzbereiche basierend auf internationalen Studien und Literatur zusammengestellt [33].

Während die meisten kommerziellen Laboratorien den gemessenen Wert nur in Relation zum therapeutischen Referenzbereich an den behandelnden Arzt übermitteln, wird in Regensburg der gemessene Wert sowohl mit dem therapeutischen Referenzbereich als auch mit dem dosisbezogenen Referenzbereich abgeglichen. Durch den dosisbezogenen Referenzbereich wird der gemessene Wert in Relation zur verabreichten Dosis gestellt. So können individuelle Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels wie zum Beispiel Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Genussmitteln, zu schnelle bzw. zu langsame Metabolisierung aufgrund genetischer Besonderheiten und Erkrankungen der Ausscheidungsorgane aufgedeckt werden [30], [31], [34].

Anhand dieser Informationen und der Angaben über den Patienten und seiner Medikation, die im Anforderungsbogen (siehe Anhang der Verfahrensanweisung Blutabnahme) vermerkt sind, wird mit Hilfe des eigens entwickelten Softwareprogramms Konbest ein klinisch-pharmakologischer Befund durch einen Arzt und/oder Apotheker erstellt [30], [31].

1.4.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography) stellt für Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen im Blut und damit für das Therapeutische Drug Monitoring das derzeitige Standardanalyseverfahren dar [28], [35], [36], [37].

Bei diesem chromatographischen Trennverfahren werden die durch einen Probengeber eingespritzten Substanzlösungen zusammen mit einem Eluenten (mobile Phase) durch eine Trennsäule (stationäre Phase) mit Hochdruck gepumpt (siehe Abbildung 1). Es kann zusätzlich noch eine Vorsäule, die Verunreinigungen abfiltert, vorgeschaltet werden. Je nach Stärke der Wechselwirkungen einer Substanz mit der stationären Phase durchwandern die verschiedenen Substanzen die stationäre Phase unterschiedlich schnell. Somit treffen sie entsprechend zeitversetzt am Detektor ein. Der Detektor registriert ein Signal und erstellt zur Auswertung ein sogenanntes Chromatogramm. Darin wird die Retentionszeit - die Zeit der Probeninjektion bis zum Signal - gegen die Signalstärke aufgetragen. Unbekannte Substanzkonzentrationen können so mit Hilfe von Standards mit bekannten Konzentrationen durch ihre Retentionszeiten identifiziert und durch die Intensität des Signals quantifiziert werden. [36], [38], [39]



Abbildung 1: Flussschema einer HPLC-Apparatur (modifiziert nach [38])

1.4.3 Antidepressiva

Antidepressiva können gegen Depressionen eingesetzt werden. Eine Depression ist „eine den Lebensumständen nicht entsprechende und damit unbegründbare psychische Verstimmung mit einer Hemmung der gesamten Affektivität“ [40]. Depressionen gehen unter anderem mit Niedergeschlagenheit, Schlaflosigkeit und Antriebslosigkeit einher, weiter kommt es oft zu einer quälenden inneren Unruhe und unter Umständen auch zu erhöhter Suizidgefahr. Es können zudem vegetative Störungen wie Obstipation, Appetitlosigkeit, Enge- oder Druckgefühl der Brust oder Libidomangel auftreten [41], [42], [43].

Die Depression wie auch die Manie gehört zu den affektiven Störungen, welche als krankhafte Veränderungen der Stimmung, der Gefühle und des Antriebs definiert sind. Man kann unipolare affektive Störungen von bipolaren unterscheiden. Beim unipolaren Krankheitsbild treten entweder nur depressive oder nur manische Phasen auf, beim bipolaren treten beide Phasen im zeitlichen Wechsel auf [41], [42].

Eine Depression ist multifaktoriell bedingt und kann beispielsweise durch genetische und endogene Faktoren wie die Dysbalance verschiedener Neurotransmitter und der Umwelt beeinflusst werden (siehe Abbildung 2) [42], [43].

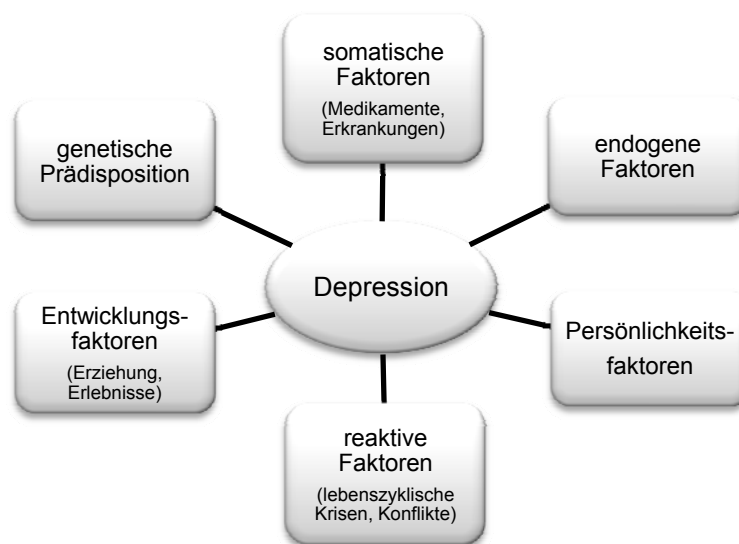


Abbildung 2: Modell zur Ätiopathogenese von Depressionen (modifiziert nach [42])

Die Einteilung der Depressionen kann aufgrund des Erscheinungsbildes in gehemmte, agitierte, larvierte (somatisierte) und anankastische Depression erfolgen. Außerdem gibt es einige Sonderformen wie die Altersdepression oder Wochenbettdepression [42].

Die aktuelle „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-10), herausgegeben von der WHO, teilt im Kapitel V (Psychische und Verhaltensstörungen) die affektiven Störungen und damit die Depression und die Manie in verschiedene Gruppen ein (F30-F39) [44], [45].

Antidepressiva, früher auch Thymoleptika genannt, haben wie oben erwähnt ihre Hauptindikation bei Depressionen, zudem werden sie auch bei Zwangsstörungen, Panikattacken oder Angststörungen eingesetzt. Sie greifen in den Neurotransmitter-Stoffwechsel und die Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkungen ein. Die Beeinflussung von dopaminergen, serotoninen und noradrenergen Rezeptorsystemen ist überwiegend für die erwünschten stimmungsaufhellenden Wirkungen der Antidepressiva verantwortlich. Durch die Wirkung auf muskarinerge und histaminerge Rezeptorsysteme kann es zu den typischen unerwünschten Nebenwirkungen wie Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen oder Schläfrigkeit kommen [28], [41], [43], [46], [47].

Die Einteilung der Antidepressiva kann nach strukturellen Merkmalen oder nach dem primären Angriffspunkt im zentralen Nervensystem erfolgen.

Hier wird die allgemein verbreitete zweite Möglichkeit erläutert:

- nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Dazu gehören die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA oder TCA), welche keine selektive Affinität zu einem bestimmten Rezeptorsystem haben. Dadurch wirken sie mehr oder weniger stark auf noradrenerge und serotoninerge und so wie auch auf muskarinerge und histaminerge Rezeptorsysteme. Die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin bzw. Acetylcholin und Histamin aus dem synaptischen Spalt in das Axoplasma wird verhindert.

Beispiele: *Amitriptilin*, *Amitriptilinoxid*, *Clomipramin*, *Desipramin*, *Doxepin*, *Imipramin*, *Maprotilin*, *Nortriptylin*, *Trimipramin*

- selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Sie hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, haben aber keine relevante Affinität zu muskarinergen oder histaminergen Rezeptoren.

Beispiele: *Duloxetin*, *Venlafaxin*

- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Beispiele: *(Es-)citalopram*, *Fluxetin*, *Fluvoxamin*

- selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Beispiele: *Reboxetin*

- Alpha-2-Rezeptor-Antagonisten

Sie blockieren unter anderen präsynaptische Alpha-2-Rezeptoren und steigern so die Noradrenalin- und Serotoninfreisetzung.

Beispiel: *Mirtazapin, Miaserin*

- Monoaminoxidase-Hemmer

Diese sogenannten MAO-Hemmer verhindern den oxidativen Abbau von Monoaminen und erhöhen so die Konzentration von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin in den Vesikeln der Nervenzellen.

Beispiele: *Moclobemid, Tranylcypromin*

- sonstige Antidepressiva

Beispiel: *Johanniskraut*

nach [41], [43], [46], [47]

Im klinisch-pharmakologischen Labor in Regensburg kann eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Amitriptylin, Amitriptylinoxid und Nortriptylin, Citalopram und Desmethylcitalopram, Clomipramin und Norclomipramin, Desipramin, Doxepin und Nordoxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin, Trimipramin, Venlafaxin und o-Desmethylvenlafaxin durchgeführt werden.

1.4.4 Stimmungsstabilisatoren/Phasenprophylaktika

Stimmungsstabilisatoren (Mood Stabilizer) „sind Substanzen zur Stabilisierung depressiver und/oder manischer Stimmungsschwankungen“ [48]. Daraus ergibt sich ihre weitere Bezeichnung Phasenprophylaktikum, da sie sehr häufig zur Prophylaxe oder Therapie manischer Phasen gegeben werden. Eine manische Phase zeichnet sich durch unangebracht gehobene Stimmung, starke Steigerung des Antriebs, beschleunigtes Denken (Ideenflucht) und Selbstüberschätzung aus [41], [42].

Die Manie gehört wie oben bereits erläutert zu den affektiven Störungen und ist in die aktuelle ICD-10 aufgenommen [45].

Die Einteilung der Stimmungsstabilisatoren kann so erfolgen:

- Lithium(salze)

Der Wirkmechanismus ist nur teilweise bekannt, Lithiumionen beeinflussen unter anderem verschiedene Second-Messenger- und Signaltransduktions-Systeme sowie verschiedene Neurotransmittersysteme. Zu beachten ist die geringe therapeutische Breite.

Beispiele: *Lithiumacetat*, *Lithiumcarbonat*

- Antiepileptika

Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt, wahrscheinlich ist die Blockierung verschiedener spannungsabhängiger Ionenkanäle. Dadurch erniedrigt sich die neuronale Entladungsfrequenz. Weiter wird eine antagonistische Wirkung an Glutamat- und Adenosin-Rezeptoren diskutiert.

Beispiel: *Carbamazepin*, *Oxcarbazepin*, *Valproinsäure*, *Lamotrigin*

- Neuroleptika

Bei ausgeprägten Formen von Stimmungsschwankungen können Neuroleptika mit eingesetzt werden.

nach [41], [49], [50], [51]

Im klinisch-pharmakologischen Labor in Regensburg kann eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Oxcarbazepin, seinem Metaboliten 10-Hydroxycarbazepin und Lamotrigin durchgeführt werden.

1.5 Fragestellung

Die Hauptaufgabe dieser Arbeit besteht darin, die Grundlagen für die Umsetzung der aktuellen Richtlinie der Bundesärztekammer vom 23. November 2007 für das klinisch-pharmakologische Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg zu schaffen.

- Im Labor müssen alle Arbeitsschritte zur Durchführung der Konzentrationsbestimmungen ausführlich dokumentiert sein und in Form von standardisierten Anweisungen zur Verfügung stehen.

Wie können diese Verfahrens- bzw. Arbeitsanweisungen für die Konzentrationsbestimmung von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren aussehen?

- Die interne Qualitätssicherung umfasst ein laborinternes Kontrollprobensystem, welches bei jedem Messzyklus überprüft, ob die Abläufe ordnungsgemäß funktionieren.

Auf welche Art und Weise werden die erforderlichen Kontrollprobenmessungen durchgeführt und welche Konsequenzen ergeben sich aus den gemessenen Werten? Wie lassen sich diese gemessenen Werte und weitere darauf basierende Berechnungen in einer standardisierten Tabelle dokumentieren und auswerten und der Verlauf der Kontrollproben in grafischer Form darstellen?

- Wie ist der Stand bezüglich der Forderungen der Rili-BÄK im Regensburger Labor zwischen März 2009 und Februar 2010, das heißt während der 24-monatigen Übergangsregelung der am 01. April 2008 inkraftgetretenen Richtlinie, zu beurteilen?

2 Material und Methoden

2.1 Kennenlernen der Laborabläufe

Zum Kennenlernen der Abläufe im klinisch-pharmakologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg wurde zunächst zwei Wochen im täglichen Laborbetrieb mitgearbeitet und die Vorgehensweise bei der Bestimmung verschiedener Wirkstoffkonzentrationen beobachtet und stichpunktartig dokumentiert. Dabei konnte ein Einblick in die Probenannahme, Probenvorbereitung und die Vorreinigung von Serum für die Herstellung der Standards gewonnen werden. Weiterhin wurden die einzelnen Arbeitsschritte für die Konzentrationsbestimmung eines Wirkstoffs beobachtet. Pharmaka, deren Konzentrationsbestimmungen mit der gleichen Analyseverfahren durchgeführt werden können, werden in Gruppenanalysen zusammengefasst. Im Regensburger Labor haben sich für diese verschiedenen Methoden die Bezeichnungen TDM 1a, TDM 1b, TDM 2, TDM 3a, TDM 3b, TCA und BZD durchgesetzt.

Zuletzt wurden die Möglichkeiten des eigens entwickelten Softwareprogramms Konbest erklärt. Alle relevanten Angaben eines Patienten und die gewonnenen Untersuchungsergebnisse werden dokumentiert, von einem Arzt oder Apotheker interpretiert und dem anfordernden Arzt weitergegeben.

2.2 Zuordnung der Wirkstoffe zu den Analysemethoden

In der nachfolgenden Tabelle werden alle Wirkstoffe, deren Konzentrationsbestimmung im klinisch-pharmakologischen Labor in Regensburg durchgeführt werden kann, den verschiedenen Analysemethoden zugeordnet.

Methode	Bezeichnung der Wirkstoffe
TDM 1a	Aripiprazol/Dehydroaripiprazol
	Citalopram/Desmethylocitalopram
	Lamotrigin
	Quetiapin
	Venlafaxin/o-Desmethylvenlafaxin

TDM 1b	10-OH-Carbazepin
	Oxcarbazepin
TDM 2	Amisulprid
	Citalopram/Desmethylocitalopram
	Mirtazapin
	Quetiapin
	Venlafaxin o-Desmethylenlafaxin
TDM 3a	Clozapin/ Norclozapin
	Duloxetin
	Olanzapin/Desmethyloanzapin
	Perazin
	Quetiapin
	Ziprasidon
TDM 3b	Haloperidol
	Risperidon
	Paliperidon
TCA	Amitriptylin
	Clomipramin
	Desipramin
	Doxepin
	Imipramin
	Maprotilin
	Norclomipramin
	Nordoxepin
	Nortriptylin
	Trimipramin
BZD	Alprazolam
	Bromazepam
	Chlordiazepoxid
	Clobazam
	Clonazepam
	Diazepam
	Flunitrazepam
	Flurazepam
	Nitrazepam
	Nordiazepam
	Oxazepam

Tabelle 1: Zuordnung der Wirkstoffe zu den Analysemethoden

2.3 Erstellen der Verfahrensanweisungen

Zunächst wurden wie oben bereits erwähnt alle Arbeitsschritte bei der Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren beobachtet und dokumentiert. Danach wurden diese in allgemeine und spezielle Arbeitsschritte unterteilt. Allgemeine Arbeitsschritte sind bei jeder Wirkstoffkonzentrationsbestimmung gleich durchzuführen. Demgegenüber sind spezielle Arbeitsschritte abhängig vom zu bestimmenden Wirkstoff durchzuführen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden dann sogenannte Verfahrensanweisungen verfasst, die die allgemeinen Arbeitsabläufe im Labor beschreiben.

Die „Verfahrensanweisung Blutabnahme“, welche die Blutabnahme und den Transport von Proben beschreibt, basiert auf den Hinweisen zur Abnahme und Einsendung von Blutproben und den Versandrichtlinien, die auf der Internetseite von Konbest veröffentlicht sind [52].

In die „Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme“ fließen sowohl eigene Beobachtungen als auch die Angaben der TAs ein. Hier werden die Anlieferung, Annahme und Anonymisierung der Patientenproben sowie die Dateneingabe in das Softwareprogramm Konbest beschrieben.

Um möglichst standardisiertes Pipettieren zu ermöglichen, wurde eine „Verfahrensanweisung Pipettieren“ mit Hilfe der Gebrauchsanweisungen des Herstellers, der TAs und eigener Erfahrungen erstellt.

Da auch die Vorbereitung des Poolserums zur Herstellung der Standards für alle entsprechenden Methoden gleich abläuft, liegt eine gesonderte „Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum“ vor, die durch eigene Beobachtungen und mit Angaben der TAs entstanden ist.

Um das zentrale Thema der Kalibrierung der HPLC-Anlagen zu klären, wurde eine „Verfahrensanweisung Kalibrierung“ mit Hilfe der Gebrauchsanweisung des Softwareprogramms Chromeleon und der Laborleiterin erstellt.

Für die „Verfahrensanweisung Abfallentsorgung“ konnte man sich an den Informationen aus dem Ordner „Sicherheit, Labor“ orientieren.

2.4 Erstellung der Arbeitsanweisungen

Für die speziellen Arbeitsschritte wurde für jeden einzelnen Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren eine sogenannte Arbeitsanweisung verfasst.

Für die Konzentrationsbestimmung jedes einzelnen Wirkstoffs wurden dazu jeweils tabellarisch die benötigten Geräte, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien aufgelistet. Vervollständigt wurde die Tabelle durch Angabe der Inventarnummer, der Bestellnummer bzw. Produkt-ID, des Herstellers und des genauen Aufenthaltsortes im Labor. Dazu wurden entsprechende Daten aus bereits im Labor vorhandenen Tabellen übernommen und gegebenenfalls aktualisiert bzw. erweitert. Bestellnummern und Produkt-IDs konnten in den Katalogen der Hersteller nachgeschlagen werden.

Anschließend wurden aus der Perspektive einer fachfremden Person alle Arbeitsschritte für die Konzentrationsbestimmung eines Wirkstoffes nachvollziehbar und detailliert beschrieben. Zunächst sind alle Schritte zur Herstellung von Eluenten, Stammlösungen und Standards beschrieben. Abschnitte über Analysenvorbereitung, Durchführung der Messung und Wartung vervollständigen die Arbeitsanweisungen.

Hierzu konnten eigene Aufzeichnungen, schriftliche Kurzanleitungen der TAs, Gebrauchsanweisungen der entsprechenden Hersteller und viele mündliche Aussagen der TAs sowie Dissertationsarbeiten ehemaliger Mitarbeiter des Labors genutzt werden [53], [54]. Als besondere Schwierigkeit stellte sich dabei die Angabe der Molaren Masse der einzelnen Wirkstoffe zur Herstellung der Standards heraus, da keine einheitlichen Angaben dazu im Labor hinterlegt waren. Als Quelle dienten schließlich bereits vorhandene Datenblätter der Hersteller und neue Datenblätter nach Neubestellung einiger Wirkstoffe. Zusätzlich wurde die Molare Masse einiger Wirkstoffe aus deren Summenformel berechnet.

Es wurde auch deutlich, dass bei einigen Arbeitsschritten wie beispielsweise im Umgang mit dem Softwareprogramm Chromeleon und der Wartung der HPLC-Anlagen eine Einweisung durch eine TA des Labors unbedingt notwendig ist. In den Arbeitsanweisungen wird in solchen Fällen explizit darauf hingewiesen.

2.5 Dokumentation der internen Qualitätssicherung

Zunächst wurde in Zusammenarbeit mit der Laborleiterin eine Tabelle entworfen, in die dem Datum zugeordnet die Messergebnisse der Kontrollproben mit Retentionszeit (Ret.Time), Höhe (Height) und Konzentration (Amount) einer Wirkstoffkonzentrationsbestimmung eingetragen werden können (siehe Abbildung 3). Zusätzlich können die vorgegebenen Konzentrationen der Kontrollproben, Wellenlänge der Messung, Angaben zu den Säulen und zum Herstellungszeitpunkt der Standards und internen Kontrollen vermerkt werden.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1			Ret.Time	Height	Amount	Vorgegebene	Wellen-	Analysen-	Analysen-	Standard-	Kontrolle-
2			min	mAU		Konzentrationen	länge	vorsäule	säule	Auflösung	Auflösung
3	Datum	Sample Name	Amitriptylin	Amitriptylin	Amitriptylin				Hauptsäule		
4			210nm	210nm	210nm						
5						[ng/ml]	[nm]	[Datum]	[Datum]	[Datum]	[Datum]
90	September										
91	01.09.09	Std Inj1	14,448	5,26	204,00	204					
92		Level I_Lot 2209	14,434	1,30	49,79	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
93		Level II_Lot 2209	14,413	8,81	333,40	254 - 380					
94	08.09.09	Std Inj1	15,167	5,56	204,00	204					
95		Level I_Lot 2209	15,253	1,29	47,80	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08	08.09.09	08.09.09
96		Level II_Lot 2209	15,246	8,08	310,11	254 - 380					
97	15.09.09	Std Inj1	13,105	5,74	204,00	204					
98		Level I_Lot 2209	13,090	1,65	58,70	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08	08.09.09	08.09.09
99		Level II_Lot 2209	13,068	8,98	313,14	254 - 380					
100	22.09.09	Std Inj1	13,273	5,43	204,00	204					
101		Level I_Lot 2209	13,230	1,46	54,37	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
102		Level II_Lot 2209	13,219	9,13	343,01	254 - 380					
103	29.09.09	Std Inj1	13,926	5,90	204,00	204					
104		Level I_Lot 2209	13,958	1,64	57,40	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
105		Level II_Lot 2209	13,931	9,25	313,41	254 - 380					
106	Oktober										
107	06.10.09	Std Inj1	14,091	4,75	204,00	204					
108		Level I_Lot 2209	14,118	1,42	58,41	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
109		Level II_Lot 2209	14,053	9,07	365,60	254 - 380					
110	13.10.09	Std Inj1	15,116	4,40	204,00	204					
111		Level I_Lot 2209	15,107	1,18	53,10	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
112		Level II_Lot 2209	15,078	7,72	350,24	254 - 380					
113	20.10.09	Std Inj1	13,368	5,43	204,00	204					
114		Level I_Lot 2209	13,354	1,61	60,69	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
115		Level II_Lot 2209	13,339	8,15	310,86	254 - 380					
116	27.10.09	Std Inj1	13,692	5,77	204,00	204					
117		Level I_Lot 2209	13,732	1,64	55,24	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
118		Level II_Lot 2209	13,756	8,52	330,66	254 - 380					
119	November										
120	04.11.09	Std Inj1	13,849	5,68	204,00	204					
121		Level I_Lot 2209	13,859	1,58	58,44	48,6 - 72,9	210	17.03.09	30.09.08		
122		Level II_Lot 2209	13,869	9,25	342,13	254 - 380					

Abbildung 3: Exceltabelle zur Dokumentation der Messergebnisse

Die Daten jedes einzelnen Wirkstoffs werden von den TAs und wissenschaftlichen Mitarbeitern seit März 2009 eingegeben, Ausnahme bilden Lamotrigin und Duloxetin, deren entsprechende Daten erst zu einem späteren Zeitpunkt vorhanden waren.

Mit Hilfe des Softwareprogramms Excel wurden zur Veranschaulichung und Auswertung der gewonnenen Daten jeweils für einen Zeitraum von drei Monaten Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, quadratischer Mittelwert der Messabweichung, systematische Messabweichung und die laboratoriumsinternen Fehlergrenzen nach Rili-BÄK [26 S. A341-A343, Teil A] berechnet und für die Kontrollen bzw. Serumkontrollen jeweils Grafiken entworfen (siehe Abbildung 4).

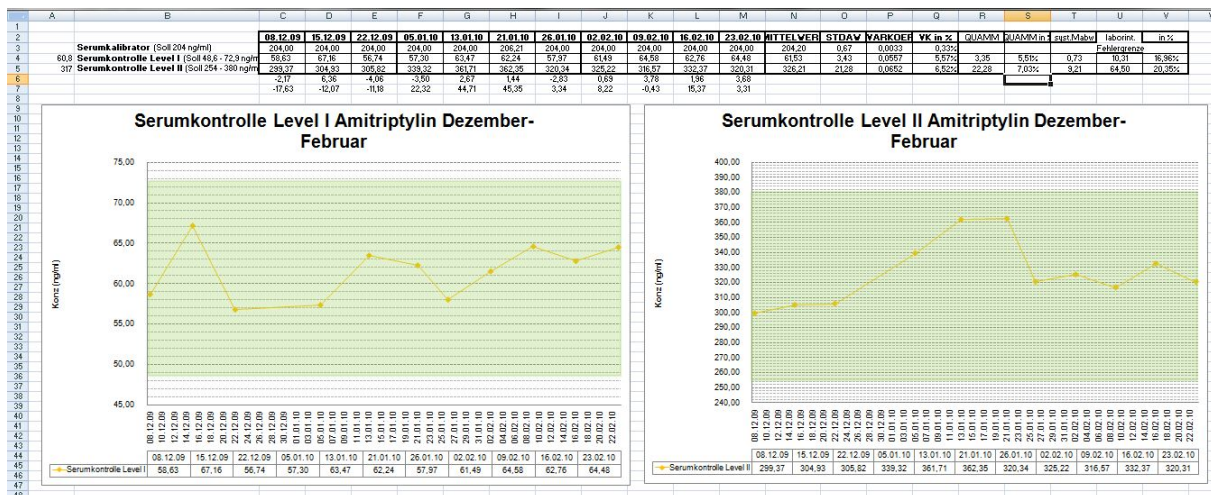


Abbildung 4: Exceltabelle für die Berechnungen und die Erstellung der Grafiken

2.5.1 Berechnung des Mittelwertes

Der Mittelwert \bar{x} wird berechnet, indem eine Gruppe von Zahlen addiert und anschließend durch deren Anzahl n dividiert wird.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Formel 1: Mittelwert (nach [26])

2.5.2 Berechnung der empirischen Standardabweichung

Die empirische Standardabweichung s einer Stichprobe ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um ihren Mittelwert. Sie berechnet sich als der quadratische Mittelwert der (geschätzten) zufälligen Messabweichungen, d. h.

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Formel 2: empirische Standardabweichung (nach [26])

2.5.3 Berechnung des Variationskoeffizienten

Der Variationskoeffizient VK ergibt sich aus Division der Standardabweichung s durch den Mittelwert \bar{x} .

$$VK = \frac{s}{\bar{x}}$$

Formel 3: Variationskoeffizient (nach [26])

2.5.4 Berechnung des quadratischen Mittelwertes der Messabweichung

Der quadratische Mittelwert der Messabweichung Δ (QUAMM) ist ein Maß für die Streuung der Messwerte um den (konventionellen) wahren Wert der Messgröße (hier: Zielwert der Kontrollprobe x_0). Er berechnet sich aus

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - x_0)^2}$$

wobei

Δ	quadratischer Mittelwert der Messabweichung
x_0	wahrer Wert der Messgröße, hier: Zielwert der Kontrollprobe
x_i	Wert der Einzelmessung
n	Anzahl der zur Berechnung herangezogenen Einzelergebnisse

ist.

Formel 4: quadratischer Mittelwert der Messabweichung (nach [26])

Der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung ergibt sich aus Division des quadratischen Mittelwerts der Messabweichung Δ durch den Zielwert x_0 .

2.5.5 Berechnung der systematischen Messabweichung (Unrichtigkeit)

Als systematische Messabweichung δ bezeichnet man den Mittelwert, der sich aus einer unbegrenzten Anzahl von Wiederholungsmessungen derselben Messgröße ergeben würde, minus einen wahren Wert der Messgröße. Die systematische Messabweichung δ eines Messverfahrens wird geschätzt durch Bildung der Differenz des arithmetischen Mittelwertes \bar{x} aus einer angemessenen Anzahl von Wiederholungsmessungen zum Zielwert x_0 , d. h.

$$\delta = \bar{x} - x_0$$

Formel 5: systematische Messabweichung (nach [26])

Die relative systematische Messabweichung ergibt sich aus Division von δ durch den Zielwert x_0 .

2.5.6 Berechnung von laboratoriumsinternen Fehlergrenzen

Δ_{\max} stellt das Symbol für die laboratoriumsinterne Fehlergrenze dar.

$$\Delta_{\max} = \sqrt{k^2 * s_{ep}^2 + \delta_{ep}^2}$$

wobei

$k = 3$, Erweiterungsfaktor für die Berechnung der laboratoriumsinternen Fehlergrenze

s_{ep} , empirische Standardabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode (ep)

δ_{ep} , systematische Messabweichung der zur Berechnung herangezogenen Kontrollprobenmessungen in der Ermittlungsperiode (ep)

Zur Vereinfachung wird auf die Korrektur der Varianz mit $(n-1)/n$ verzichtet.

Formel 6: laboratoriumsinterne Fehlergrenze (nach [26])

Die relative laboratoriumsinterne Fehlergrenze erhält man durch Division der laboratoriumsinternen Fehlergrenze Δ_{\max} durch den Zielwert x_0 .

2.5.7 Erstellen der Grafiken

Mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel werden aus den gewonnenen Messdaten für die Kontrollen bzw. Serumkontrollen anschauliche Grafiken erstellt (siehe Abbildung 4).


Dazu werden die Werte der Kontrollprobeneinzelmessungen in Relation zum Zeitpunkt der Messung in eine Tabelle eingegeben und dann als Liniendiagramm mit Datenpunkten dargestellt. Die Abszisse stellt die Zeitachse dar, die Ordinate die Konzentrationsachse, wo die Werte der Kontrollprobeneinzelmessungen in ng/ml aufgetragen sind. Zusätzlich sind die vom Hersteller angegebenen Bereiche im Liniendiagramm dunkler hinterlegt, um Überschreitungen dieser Intervalle schnell erkennbar zu machen.

In der Regel bezieht sich eine grafische Darstellung der Kontrollprobeneinzelmesswerte jeweils auf einen Zeitraum von drei Monaten.

3 Ergebnisse

3.1 Verfahrensanweisungen

3.1.1 Verfahrensanweisung Abfallentsorgung

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Abfallentsorgung	Datum: 01.10.2009

Verfahrensanweisung Abfallentsorgung

Vorsichtsmaßnahmen


Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösem Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Feststoffabfälle und Flüssigabfälle

Für feste Abfälle stehen blaue Spannringdeckelfässer (F2) zur Verfügung, für flüssige Abfälle weiße 10l Kanister. Alle Fässer und Kanister müssen eindeutig mit den entsprechenden Etiketten beschriftet sein, wobei bei Feststoffabfällen der Inhalt angegeben werden sollte. Es dürfen keine Feststoffe wie Pipettenspitzen in die Behälter für Flüssigabfälle gelangen. Die Behälter sind stets fest zu verschließen und sollen keine äußeren Verschmutzungen aufweisen.

Die Entsorgung der vollen Abfallbehälter übernimmt Frau Lang (Tel.: 0941/9445731). Im Austausch erhält man entleerte Abfallbehälter zurück.

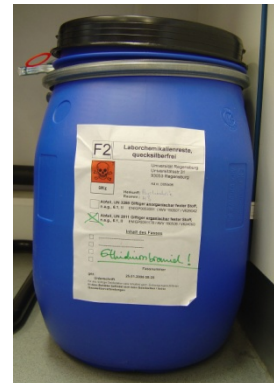
Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Abfallentsorgung	Datum: 01.10.2009

F2 quecksilberfreie Feststoffe

Quecksilber (Hg), Thallium (Tl), Arsen (As), Selen (Se), Beryllium (Be) sind nicht enthalten.

Beispiel: Ethidiumbromid-haltige PCR-Gele



A2 Lösemittelgemische, brennbar, halogenfrei

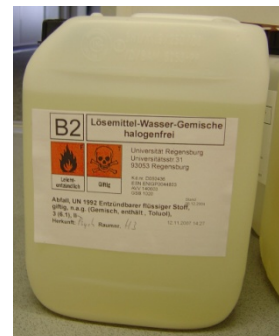
schwach sauer bis alkalisch ($\text{pH} > 4$), Wassergehalt $< 5\%$, Halogengehalt $< 2\%$

Beispiele: TEMED-haltige Eluenten, Ethanol

B2 Lösemittel-Wasser-Gemische, brennbar/ nicht brennbar, halogenfrei

schwach sauer bis alkalisch ($\text{pH} > 4$), Wassergehalt $> 5\%$, Halogengehalt $< 2\%$

Beispiele: Alkohol-Wasser-Gemische wie der Inhalt der Woulff'schen Flasche, Acetonitril-haltige Eluenten




E Wässrige organische Gemische, nicht brennbar

keine Lösemittel in größeren Mengen enthalten, auch anorganische/ organische Gemische möglich

Beispiele: stark verdünnte wässrige Lösungen mit organischen Substanzen wie Ethidiumbromid

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Abfallentsorgung	Datum: 01.10.2009

Infektiöse Abfälle

Infektiöses Material (z. B. alle mit Blut oder Serum kontaminierten S-Monovetten, Vials und SPE-Säulen) wird in die gelbe verschließbare Box im Raum 5, Labor Psy, entsorgt. Wenn die Box voll ist, wird der Deckel fest aufgedrückt und die Box zum Abholen in den Raum 13, Stickstofflager, gestellt.

Material, das in geringen Mengen mit Blut oder Serum kontaminiert ist (z. B. Pipettenspitzen, Papiertücher), wird in den kleinen Plastiktüten auf den Labortischen entsorgt. Diese Plastiktüten kommen in einen Sterilsationssack im Raum 6, Labor Psy. Wenn dieser voll ist, wird er in den Raum 13, Stickstofflager zum Abholen gestellt. Die Abholung erfolgt automatisch einmal die Woche durch einen Dienst des Klinikums.

Sonstige Abfälle

Für die sonstigen Abfälle stehen entsprechend gekennzeichnete Behälter zur Verfügung.

Die Abholung erfolgt automatisch zweimal die Woche durch den Reinigungsdienst des Klinikums.

„gelber Sack“

für Verpackungen aus Kunststoff wie Folien, Flaschen, Becher, Schaumstoffe

„grüner Sack“

für Verpackungen aus Metall / Verbunde wie Dosen, Verschlüsse, Alufolien, Getränkekartons

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 UKR Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Abfallentsorgung	Datum: 01.10.2009

Restmüll

alle nicht mit Blut oder Serum kontaminierten Papiertücher, Handschuhe usw.


Altpapier

Kartonagen, Papier usw.

Für weitere Informationen siehe Ordner „Sicherheit, Labor“ (Raum 1, Büro).

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.1.2 Verfahrensanweisung Blutabnahme

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Blutabnahme	Datum: 01.10.2009

Verfahrensanweisung Blutabnahme

Vorsichtsmaßnahmen

Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösem Material einzuhalten. Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten.

Vorgehen


Die Medikation des Patienten sollte seit mindestens sieben Tagen stabil sein.

Dem Patienten wird am Morgen vor der nächsten Medikamentengabe venöses Vollblut in eine weiße S-Monovette (mit Kügelchen) ohne Zusätze entnommen. 7,5 ml reichen für drei Analysen.

Die S-Monovette wird mit den Patientendaten (mindestens Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht) beschriftet.

Es sollten keine Gelröhrchen (braune S-Monovetten) verwendet werden, da das Gel bestimmte Wirkstoffe absorbieren kann und so die Analyse verfälscht wird.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Blutabnahme	Datum: 01.10.2009

Der Anforderungsbogen ist vom zuständigen Stationspersonal möglichst genau auszufüllen und der Patientenprobe beizulegen.

Ein leerer Anforderungsbogen befindet sich im Anhang.

Der Transport erfolgt in einer speziellen T-Box, die beim Labor angefordert werden kann. Es sind die Richtlinien der Deutschen Post AG und der Verpackungsvorschrift P 650 IATA 2004 zu beachten. Näheres siehe „Richtlinien“ zum TDM“ im Anhang.

Paketanschrift des Labors

Klinikum der Universität Regensburg

Zentrale Warenannahme

Fobau H3/ Psychiatrie

Franz-Josef-Strauß-Allee 11

93053 Regensburg

Telefon: 0941/9448988

Fax: 0941/9448998

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

Anhang: "Anforderungsbogen"

Stand: 17.11.2008

Konzentrationsbestimmung von Psychopharmaka

Klinikanschrift: _____

Code _____

Station: _____ Tel: _____ Fax: _____

Patient (Aufkleber)	
Name, Vorname: _____	
Geburtsdatum (m/w): _____	
Gewicht: _____ Größe: _____	
Abnahmetag: _____	
Diagnose: _____	

Zu bestimmende(s) Medikament(e):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Alprazolam | <input type="checkbox"/> Haloperidol |
| <input type="checkbox"/> Amisulprid | <input type="checkbox"/> Imipramin+Metab. |
| <input type="checkbox"/> Amitriptylin+Metab. | <input type="checkbox"/> Lamotrigin |
| <input type="checkbox"/> Amitriptylin-Oxid | <input type="checkbox"/> Maprotilin |
| <input type="checkbox"/> Aripiprazol | <input type="checkbox"/> Mirtazapin |
| <input type="checkbox"/> Bromazepam | <input type="checkbox"/> Nitrazepam |
| <input type="checkbox"/> Chlordiazepoxid | <input type="checkbox"/> Nordiazepam |
| <input type="checkbox"/> Citalopram | <input type="checkbox"/> Nortriptylin |
| <input type="checkbox"/> Clobazam | <input type="checkbox"/> Olanzapin |
| <input type="checkbox"/> Clomipramin+Metab. | <input type="checkbox"/> Oxazepam |
| <input type="checkbox"/> Clonazepam | <input type="checkbox"/> Oxcarbazepin+Metab. |
| <input type="checkbox"/> Clozapin | <input type="checkbox"/> Paliperidon |
| <input type="checkbox"/> Desipramin | <input type="checkbox"/> Perazin |
| <input type="checkbox"/> Diazepam | <input type="checkbox"/> Quetiapin |
| <input type="checkbox"/> Doxepin+Metab. | <input type="checkbox"/> Risperidon+Metab. |
| <input type="checkbox"/> Duloxetin | <input type="checkbox"/> Trimipramin |
| <input type="checkbox"/> Escitalopram | <input type="checkbox"/> Venlafaxin+Metab. |
| <input type="checkbox"/> Flunitrazepam | <input type="checkbox"/> Ziprasidon |
| <input type="checkbox"/> Flurazepam | |

Hinweis: Blutentnahme morgens vor der nächsten Tabletteneinnahme. Vollblut in S-Monovette 7,5ml Z (Sarstedt Art-Nr 01.1601)- reicht für 3 Bestimmungen!

Grund der Anforderung (bitte ankreuzen)

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Ersteinstellung
<input type="checkbox"/> Umstellen der Medikation
<input type="checkbox"/> Verlaufskontrolle
<input type="checkbox"/> Konzentration im therapeutischen Bereich?
<input type="checkbox"/> Verhältnis von Konzentration zu eingesetzter Dosis? | <input type="checkbox"/> Compliance - Kontrolle
<input type="checkbox"/> Arzneimittelinteraktion
<input type="checkbox"/> unerwünschte Arzneimittelwirkung (siehe unten)
<input type="checkbox"/> Metabolisierungsstatus des Patienten |
|---|---|

Gesamtmedikation am Vortag der Abnahme oder Kopie des Krankenblattes

Präparatname / Arzneistoff	Tagesdosis [mg] morgens / mittags / abends / nachts	Seit wann oder letzte Dosisänderung? Wann 1. Depotinjektion?
		Seit: _____ <input type="checkbox"/> länger als eine Woche
		Seit: _____ <input type="checkbox"/> länger als eine Woche
		Seit: _____ <input type="checkbox"/> länger als eine Woche
		Seit: _____ <input type="checkbox"/> länger als eine Woche
		Seit: _____ <input type="checkbox"/> länger als eine Woche
		Seit: _____ <input type="checkbox"/> länger als eine Woche

Patient ist

- ☐ überhaupt nicht krank
☐ Grenzfall psychiatrischer Erkrankung
☐ leicht krank
☐ mäßig krank
☐ deutlich krank
☐ schwer krank
☐ extrem schwer krank

Patient ist Raucher:

Patient konsumiert Coffein?

Sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten:

Wenn ja, welche?

und wurde in den letzten Tagen

- ☐ deutlich schlechter
☐ schlechter
☐ etwas schlechter
☐ gleich
☐ etwas besser
☐ besser
☐ deutlich besser
- ☐ ja, _____ Zigaretten / Tag
☐ ja
☐ ja
- ☐ nein
☐ nein
☐ nein

Informationen: Fr. Doris Melchner / Fr. Tatjana Jahner / Fr. Anne Lohr / Fr. Sandra Beck - Tel.: +49 (0) 941 944-8988, Fax: +49 (0) 941 944-8998
 www.amuep-agate.de; e-mail: doris.melchner@klinik.uni-regensburg.de – tatjana.jahner@klinik.uni-regensburg.de
 anne.loehr@klinik.uni-regensburg.de – sandra.beck@klinik.uni-regensburg.de

Anschrift: Klinikum der Universität Regensburg, Zentrale Warenannahme, Fobau H3/Psychiatrie, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Anhang: "Richtlinien" zum TDM

Bitte für die Blutabnahme NUR folgende S-Monovetten verwenden:

- ⇒ **Sarstedt Art-Nr 01.1601 50St. (VE) S-Monovette 7,5 ml Z**

Gemäß Regelungen der Deutschen Post AG und Verpackungsvorschrift P 650 **IATA 2004**, darf medizinisches Untersuchungsgut / diagnostische Proben NUR wie folgt versendet werden:

- ⇒ **Sarstedt Art-Nr 78.898 50St. (kleinste VE) Schutzgefäße, 126 x 30 mm plus**
- ⇒ **Sarstedt Art-Nr 65.679 50St. (kleinste VE) Standard-Schraubverschluß, farblos**

Je nach Anforderung:

- ⇒ **Sarstedt Art-Nr 95.900 50St. (VE) T-Box für 3 Versandflaschen
Briefmarke: 2,20€
oder**
- ⇒ **Sarstedt Art-Nr 95.902 50St. (VE) T-Box für 8 Versandflaschen
Briefmarke: 2,20€**

An folgende Anschrift versenden:

Klinikum der Universität Regensburg
Zentrale Warenannahme
Fobau H3 / Psychiatrie
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Abrechnung – HPLC-Messung:

GOÄ-Ziffer 4202 (20,98 €)

Abrechnung - Befundung:

Zu der HPLC-Messung werden Sie von uns eine klinisch-pharmakologische Befundung bekommen, d.h. wir liefern Ihnen zur Messung auch eine Beurteilung, ob die gemessene Konzentration zur verabreichten Dosis passt. Im Abweichungsfall bemühen wir uns, die Ursache hierfür aufzudecken: Compliance, Interaktion mit Arznei-, Genuß- und Nahrungsmitteln, genetische Veränderung im Arzneistoff-metabolismus, Erkrankungen der Ausscheidungsorgane etc. Die Befundung gibt es im Augenblick für umsonst, dafür hoffen wir auf einen regen Meinungs- und Informationsaustausch mit den behandelnden Ärzten.

*Den aktuellsten Erhebungsbogen finden Sie unter
<http://www.amuep-agate.de/>*


Herzlichen Dank für Ihre Hilfe

Melchner & Jahner & Beck

Kontaktdaten: Tel.: +49 (0) 941 944-8988, Fax: +49 (0) 941 944-8998

e-mail: doris.melchner@klinik.uni-regensburg.de
tatjana.jahner@klinik.uni-regensburg.de
sandra.beck@klinik.uni-regensburg.de

3.1.3 Verfahrensanweisung Kalibrierung

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC

Vorsichtsmaßnahmen


Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösem Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Kalibrierung für die TDM-Verfahren

Zur Veranschaulichung werden im Folgenden die Einzelschritte am Beispiel von Olanzapin (TDM 3a-Verfahren) beschrieben.

Die Kalibrierung für die Therapeutischen Drug Monitoring (TDM)-Verfahren erfolgt mittels einer Dreipunktkalibration. Dazu werden zu Beginn jeder Messreihe drei Proben mit bekannten Konzentrationen gemessen. Das sind drei Standards mit einer niedrigen (Standard L = Std L), einer mittleren (Standard M = Std M) und einer hohen (Standard H = Std H) Konzentration aller Wirkstoffe.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

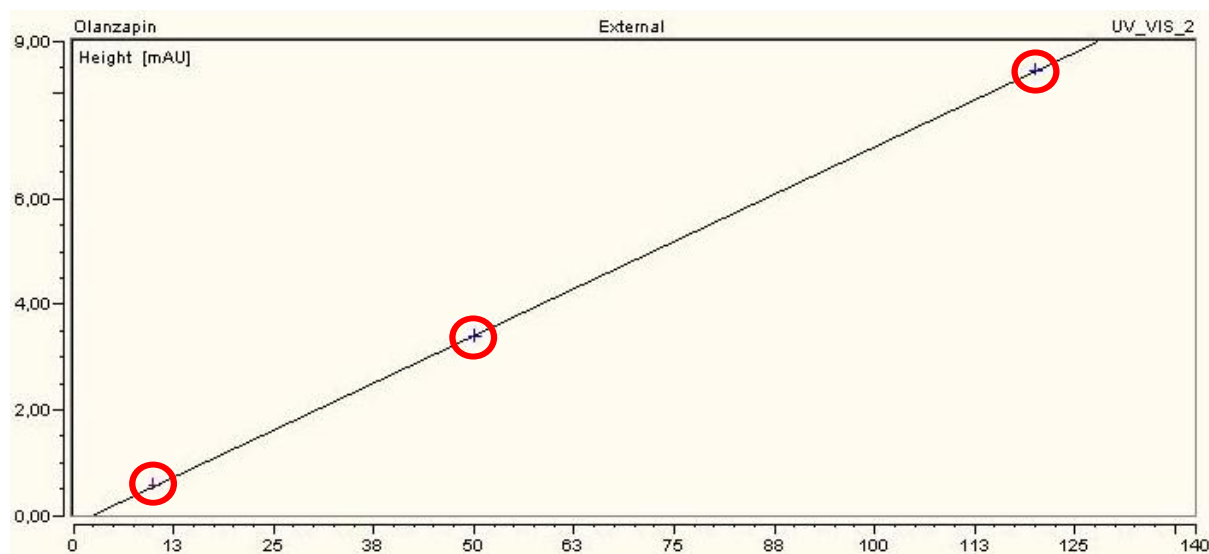
Das Programm der HPLC-Anlagen Chromeleon 6.80 misst die Retentionszeit (Ret.Time), die Fläche des Peaks (Area) und die Höhe des Peaks (Height) der drei Standards.

Hier sind die Werte des Std L markiert:


Sample No.	Sample Name	Ret.Time min	Area mAU*min	Height mAU	Amount	Type	Plates (EP)
		Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2
1	8%ACN	10,443	0,0890	1,3770	21,4	Rd	n.a.
2	Std L	10,592	0,0734	0,5794	10,3	BMB	43891
3	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	Std M	10,589	0,4647	3,3877	49,5	BMB	44115
5	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
6	Std H	10,586	1,1058	8,4418	120,2	BMB	47635
7	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

In einem Diagramm werden die Höhen der Peaks zu den bekannten Konzentrationen aufgetragen.

Im Beispiel wird die bekannte Konzentration von Std L 10 ng/ml gegen die gemessene Höhe des Peaks in das Diagramm eingetragen. Mit Std M (50 ng/ml) und Std H (120 ng/ml) wird ebenso verfahren.



Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

Das Programm erstellt mit Hilfe dieser drei Punkte eine gemittelte Gerade, die nicht durch den Nullpunkt laufen muss. Das ist die Eichgerade, die für die Messung der folgenden Proben verwendet wird.


Da die Eichgerade durch die Mittelung nicht exakt durch alle drei Punkte laufen muss, ordnet das Programm den Höhen der Standards neue Konzentrationen (Amounts) zu.

Im Beispiel beträgt die bekannte Konzentration von Std L 10,0 ng/ml und bei der Messung ergab die Höhe des Peaks 0,5794 mAU. Durch die Eichgerade wird der Höhe des Peaks die Konzentration (Amount) 10,3 ng/ml zugeordnet. Mit Std M und Std H wird ebenso verfahren.

Sample No.	Sample Name	Ret.Time	Area	Height	Amount	Type	Plates
		min	mAU*min	mAU			(EP)
		Olanzapin	Olanzapin	Olanzapin	Olanzapin	Olanzapin	Olanzapin
		UV VIS 2	UV VIS 2	UV VIS 2	UV VIS 2	UV VIS 2	UV VIS 2
1	8%ACN	10,443	0,0890	1,3770	21,4	Rd	n.a.
2	Std L	10,592	0,0734	0,5794	10,3	BMB	43891
3	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	Std M	10,589	0,4647	3,3877	49,5	BMB	44115
5	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
6	Std H	10,586	1,1058	8,4418	120,2	BMB	47635
7	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Mit Hilfe einer kommerziell erworbenen Kontrolle mit bekannter Konzentration wird die Genauigkeit der ermittelten Eichgerade geprüft. Fällt das Ergebnis positiv aus, d.h. der ermittelte Wert liegt im vom Hersteller festgelegten Bereich, werden die Patientenproben anhand dieser Eichgerade ausgewertet. Fällt das Ergebnis negativ aus, d.h. der ermittelte Wert liegt außerhalb des festgelegten Bereichs, muss die Kalibrierung wiederholt werden.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

Bei der Messung der Patientenproben wird der Höhe des Peaks der jeweiligen Patientenprobe mit Hilfe der Eichgerade eine Konzentration zugeordnet.

Im Beispiel wird der Patientenprobe 01_2610 der Höhe des Peaks 1,0331 mAU die Konzentration (Amount) 16,6 ng/ml zugeordnet.

Sample No.	Sample Name	Ret.Time min	Area mAU*min	Height mAU	Amount	Type	Plates (EP)
		Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2	Olanzapin UV_VIS_2
12	01_26710_O_	10,622	0,2230	1,0331	16,6	BMb	32662
13	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
14	02_26709_O	10,603	0,4469	3,0611	45,0	BMB	41169
15	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
16	03_26641_O	10,611	0,0678	0,3648	7,3	BMb	31154
17	8%ACN	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Kalibrierung für das TCA- und BZD-Verfahren


Zur Veranschaulichung werden im Folgenden die Einzelschritte am Beispiel von Diazepam (BZD) beschrieben.

Die Kalibrierung bei der Analyse der Tricyclischen Antidepressiva (TCA) und der Benzodiazepine (BDZ) erfolgt mittels Einpunktkalibration.

Dazu wird zu Beginn jeder Messreihe der Serumkalibrator (Std Inj1) mit bekannter Konzentration gemessen.

Das Programm der HPLC-Anlage Chromeleon 6.80 misst die Retentionszeit (Ret.Time), die Fläche des Peaks (Area) und die Höhe des Peaks (Height) des Serumkalibrators.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

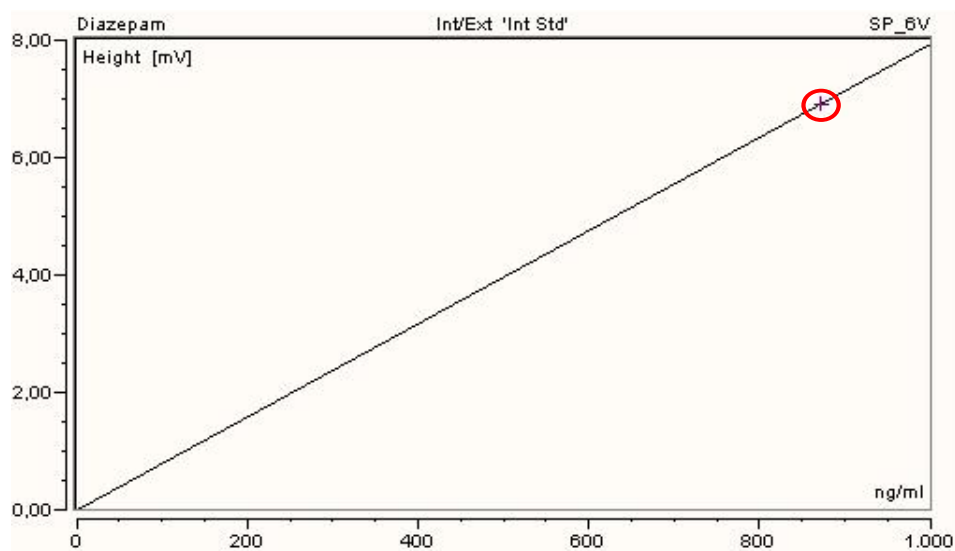
 Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

Hier sind die Werte markiert:

Sample No.	Sample Name	Ret.Time min Diazepam SP_6V	Area mV*min Diazepam SP_6V	Height mV Diazepam SP_6V	Amount ng/ml Diazepam SP_6V	Type Diazepam SP_6V
1	Std Inj1	28,716	5,9777	7,0356	872,78	BMB
2	Std Inj1	28,715	5,7493	6,8991	872,00	BMB
3	Benzo_Level I_Lot 2908	28,829	1,1502	1,2479	149,87	BMB
4	Benzo_Level II_Lot 3108	28,780	11,0454	13,6396	1654,46	BMB


In einem Diagramm wird die Höhe des Peaks zu der bekannten Konzentration des Serumkalibrators aufgetragen.

Im Beispiel wird die bekannte Konzentration des Serumkalibrators von 872 ng/ml gegen die gemessene Höhe des Peaks 6,8991 mV in das Diagramm eingetragen.

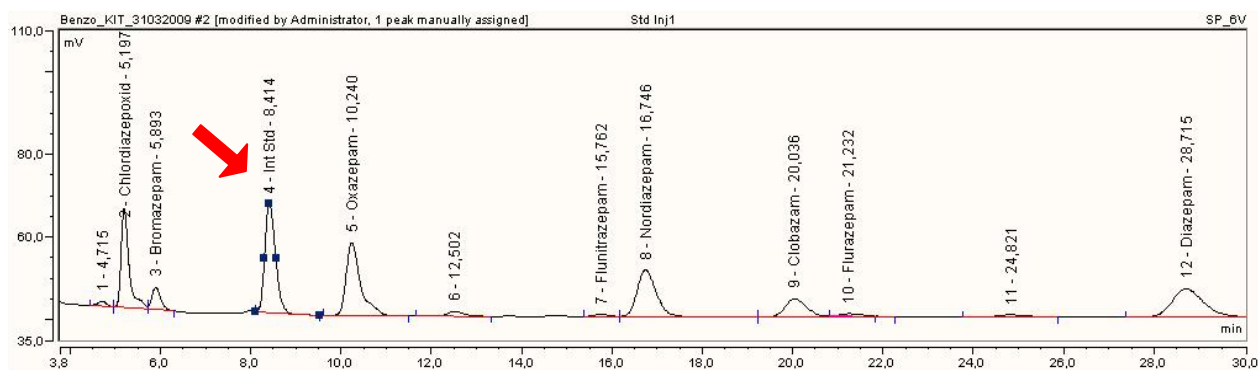


Das Programm erstellt mit Hilfe dieses Punktes eine Gerade durch den Nullpunkt. Das ist die Eichgerade, die für die Messung der folgenden Proben verwendet wird.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009


Um Verluste und Störungen, die bei der Probenvorbereitung und Messung auftreten können, zu kompensieren, wird der Interne Standard verwendet. Es wird zu jeder Probe (Serumkalibrator, Serumkontrolle Level I, Serumkontrolle Level II und allen Patientenproben) die gleiche Menge Interner Standard gegeben. Somit erscheint in jedem Chromatogramm ein Peak des Internen Standards, die alle identisch hoch sein sollten.



Im Chromatogramm des Serumkalibrators wird dessen Konzentration mit dem Wert 1 ng/ml festgelegt.

Sample No.	Sample Name	Ret.Time min	Area mV*min	Height mV	Amount ng/ml	Type
		Int Std	Int Std	Int Std	Int Std	Int Std
		SP_6V	SP_6V	SP_6V	SP_6V	SP_6V
1	Std Inj1	8,414	7,4930	26,6368	1,02	MB
2	Std Inj1	8,414	7,0504	26,1434	1,00	BMB* ^Λ
3	Benzo_Level I_Lot 2908	8,418	7,7267	27,5129	1,05	MB
4	Benzo_Level II_Lot 3108	8,417	7,8562	27,2415	1,04	bMB ^Λ

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

Zur Berechnung der unbekannten Konzentration des Wirkstoffs A (c_{Probe}) in der Probe verwendet das Programm folgende Formel:

$$c_{\text{Probe}} = \frac{A_{\text{Probe}} \times IS_{\text{Serumkalibrator}} \times c_{\text{Serumkalibrator}}}{A_{\text{Serumkalibrator}} \times IS_{\text{Probe}}}$$

A_{Probe} : Peakhöhe des Wirkstoffs A im Chromatogramm der Probe

$A_{\text{Serumkalibrator}}$: Peakhöhe des Wirkstoffs A im Chromatogramm des Serumkalibrators


IS_{Probe} : Peakhöhe des Internen Standards im Chromatogramm der Probe

$IS_{\text{Serumkalibrator}}$: Peakhöhe des Internen Standards im Chromatogramm des Serumkalibrators

$c_{\text{Serumkalibrator}}$: Konzentration des Wirkstoffs A im Serumkalibrator

Mit Hilfe der im Kit enthaltenen Serumkontrollen mit bekannten Konzentrationen wird die Genauigkeit der ermittelten Eichgerade geprüft. Bei der Messung der Kontrollen wird der Höhe des Peaks der jeweiligen Serumkontrolle mit Hilfe der Eichgerade und des Internen Standards eine Konzentration (Amount) zugeordnet. Fällt das Ergebnis positiv aus, d.h. der ermittelte Wert liegt im vom Hersteller festgelegten Intervall, werden die Patientenproben anhand dieser Eichgerade ausgewertet. Fällt das Ergebnis negativ aus, d.h. der ermittelte Wert liegt außerhalb des festgelegten Bereichs, muss die Kalibration wiederholt werden.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 UKR Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Kalibrierung der HPLC	Datum: 01.10.2009

Bei der Messung der Patientenproben wird der Höhe des Peaks der jeweiligen Patientenprobe mit Hilfe der Eichgerade und des Internen Standards eine Konzentration zugeordnet.


Im Beispiel ergibt sich für die Patientenprobe 07_24881 mit der Höhe des Peaks von 1,8287 mV die Konzentration (Amount) 62,18 ng/ml.

<i>Sample No.</i>	<i>Sample Name</i>	<i>Ret.Time min</i>	<i>Area mV*min</i>	<i>Height mV</i>	<i>Amount ng/ml</i>	<i>Type</i>
		<i>Diazepam</i>	<i>Diazepam</i>	<i>Diazepam</i>	<i>Diazepam</i>	<i>Diazepam</i>
		<i>SP 6V</i>	<i>SP 6V</i>	<i>SP 6V</i>	<i>SP 6V</i>	<i>SP 6V</i>
1	Std Inj1	28,716	5,9777	7,0356	872,78	BMB
2	Std Inj1	28,715	5,7493	6,8991	872,00	BMB
3	Benzo_Level I_Lot 2908	28,829	1,1502	1,2479	149,87	BMB
4	Benzo_Level II_Lot 3108	28,780	11,0454	13,6396	1654,46	BMB
5	Std Inj1	28,881	5,7148	6,9270	n.a.	BMB
6	07_24881_Diazepam	28,973	1,5448	1,8287	62,18	bMB
7	spülen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Average:		28,816	5,1970	6,2630	722,26	
Rel.Std.Dev:		0,349 %	69,431 %	71,645 %	0,90	

Für weitere Informationen steht ein Handbuch für die Chromeleon-Software (Raum 8, HPLC Psy) und die „Arbeitsvorschrift für die HPLC-Bestimmung der Benzodiazepine und Tricyclische Antidepressiva im Serum“ der Firma Chromsystems (Raum 5, Labor Psy) zur Verfügung.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.1.4 Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Patientenprobenannahme	Datum: 01.10.2009

Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

Vorsichtsmaßnahmen


Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösem Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Anlieferung

Die Patientenproben gelangen entweder durch den Lieferdienst des Bezirksklinikums oder per Post über die zentrale Warenannahme zum Forschungsbau H3.

Zunächst wird überprüft, ob zu jeder Patientenprobe ein entsprechend vollständig ausgefüllter Anforderungsbogen vorliegt und ob zu jedem Anforderungsbogen die entsprechende Patientenprobe vorhanden ist. (Leerer Anforderungsbogen siehe Anhang der Verfahrensanweisung Blutabnahme). Ist dies nicht der Fall, darf die Patientenprobe außer in Sonderfällen wie des kritischen Zustands des Patienten nicht bearbeitet werden. Der Einsender wird darüber informiert und der Vorgang entsprechend dokumentiert.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Patientenprobenannahme	Datum: 01.10.2009

Zentrifugation

Die S-Monovetten der Patientenproben werden mit der Megafuge 2.0 R (Raum 6, Labor Psy) mit 4000 Umdrehungen pro Minute für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Erste Dateneingabe und Erzeugung der Probennummer in Konbest

Durch Eingabe von Nachname, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht des Patienten teilt Konbest jeder Patientenprobe einen eindeutigen und einmaligen Code (Probennummer) zu. Desweiteren werden gleich Einsender der Probe, zu bestimmende Substanz und Grund der Anforderung eingeben.

Mit der Probennummer werden der Anforderungsbogen und die S-Monovette gekennzeichnet. Entsprechende Vordrucke auf selbstklebenden Etiketten gibt es in zweifacher Ausführung im Raum1, Büro (Ordner „Konbest“).


In einer Tabelle (Pfad K:\ Konbestdaten_Konbest_Gesamtdaten ab 20000) werden der Nach- und Vorname des Patienten, der zugewiesene Code, die zu bestimmende Substanz und das Eingangsdatum der Patientenprobe vermerkt. Man erstellt einen Ausdruck mit den eingegebenen Informationen eines Datums.

Anonymisierung der Patientenproben

Nach dem Zentrifugieren wird jede Patientenprobe unter Zuhilfenahme der ausgedruckten Tabelle mit dem ihr zugewiesenen Code und mit der zu bestimmende Substanz beklebt. Damit es nicht zu Verwechslungen kommt, ist ein sehr sorgfältiges und konzentriertes Arbeiten nötig.

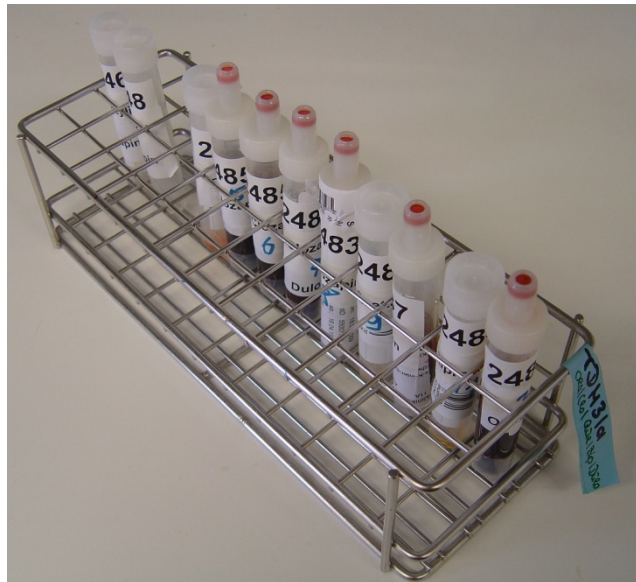


Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Patientenprobenannahme	Datum: 01.10.2009

Aufbewahrung

Die Patientenproben werden im Kühlschrank dunkel bei 4-8°C (Raum 5, Labor Psy) bis zur Messung aufbewahrt. Man sortiert die Patientenproben entsprechend der Analysemethode (TDM 1, TDM 2, TDM 3a, TDM 3b, TCA) in den gekennzeichneten Monovettenständer ein.




Weitere Dateneingabe in Konbest

Soweit auf den Anforderungsbogen vermerkt, werden Gewicht, Größe, Abnahmetag, Diagnose und die Gesamtmedikation des Patienten am Vortag der Abnahme in die entsprechenden Felder in Konbest eingetragen. Außerdem können noch genauere Angaben über den aktuellen Krankheitszustand und -verlauf des Patienten, sein Konsumverhalten im Bezug auf Nikotin und Koffein und unerwünscht aufgetretene Arzneimittelwirkungen gemacht werden.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.1.5 Verfahrensanweisung Pipettieren

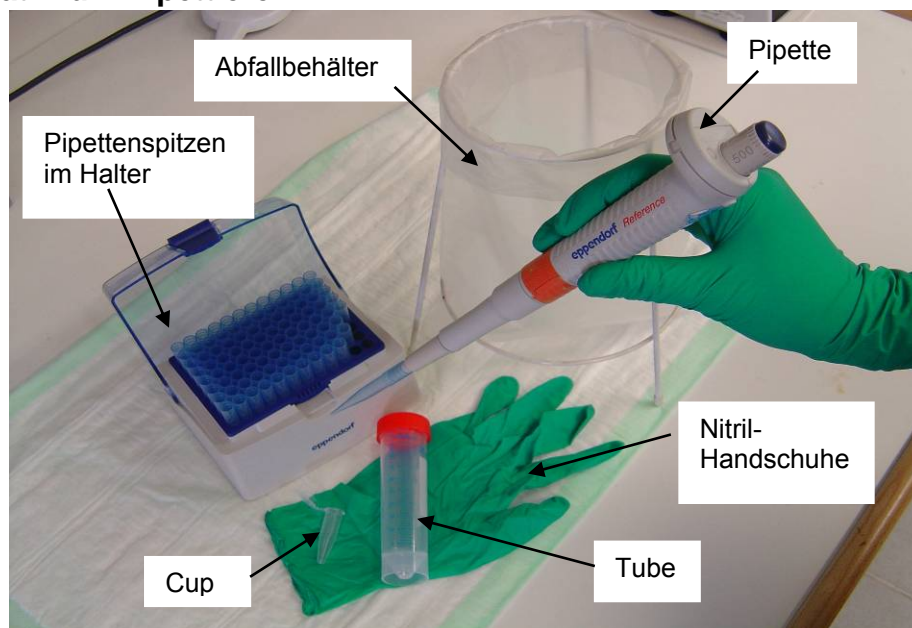
	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Verfahrensanweisung Pipettieren


Vorsichtsmaßnahmen

Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösem Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Arbeitsplatz zum Pipettieren



Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009


Eppendorf Reference

Die Bedienungsanleitung befindet sich im Ordner „Geräte R-Z, Bedienungsanleitungen“ unter R im Raum 1, Büro.

Pipettierhilfen

Bezeichnung	Seriennummer	Hersteller	Raum
500-2500 µl Pipette variabel (rot)	376696	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
1000 µl Pipette fix (blau)	277662	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500 µl Pipette fix (blau)	253014	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
200 µl Pipette fix (blau)	386846	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100-1000 µl Pipette variabel (blau)	310753	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100 µl Pipette fix (gelb)	265661	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 µl Pipette fix (gelb)	280901	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
20 µl Pipette fix (gelb)	281611, 081121	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10 µl Pipette fix (gelb)	274144	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10-100 µl Pipette variabel (gelb)	299646, 1198355	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
2-20 µl Pipette variabel (hellgrau)	4109984	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009


Pipettenspitzen und Sonstiges

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
weiße Pipettenspitzen (500-2500 µl)	0030 000.951	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
blaue Pipettenspitzen (50-1000 µl)	0030 000.919	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
gelbe Pipettenspitzen (2-200 µl)	0030 000.870	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
hellgraue Pipettenspitzen (0,5-20 µl)	0030 000.854	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy

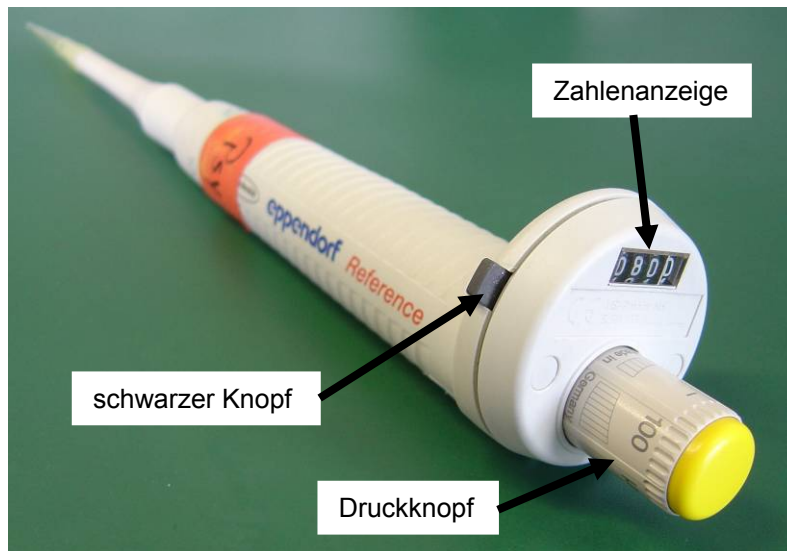
Auswahl der richtigen Pipette und Volumeneinstellung

Liegt eine auf das gewünschte Volumen fix eingestellte Pipette vor, so kann diese ohne weitere Voreinstellungen benutzt werden (z. B. bei 50 µl, 100 µl, 200 µl etc.).

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Bei allen anderen Volumina nimmt man die variablen Pipetten, wobei man die Pipette



mit dem entsprechenden Volumenintervall wählt. Während man den kleinen schwarzen Knopf am oberen Ende der Pipette drückt, kann das gewünschte Volumen mit dem Druckknopf durch Drehen eingestellt und an der Zahlenanzeige auf Richtigkeit überprüft werden.

Beachte:

Der Druckknopf der Pipette Eppendorf Reference besitzt drei verschiedene Stopps:


- erster Stopp: Aufziehen der Flüssigkeit
- zweiter Stopp: Abgeben der Flüssigkeit
- dritter Stopp = „Anschlag“: Abwurf der Pipettenspitze

Zusätzlich dient der Druckknopf auch zur Einstellung der Volumina als Drehrad!

Auswahl der richtigen Pipettenspitze

Entsprechend der farblichen Kennzeichnung der Pipette auf dem Druckknopf wird die Pipettenspitze ausgewählt. Man drückt die Pipette von oben auf die im Halter stehenden Spitzen um sie gegeneinander zu fixieren.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Aufziehen von Flüssigkeit

Der Druckknopf wird bis zum ersten Stopp gedrückt, die Spitze wird in die Flüssigkeit eingetaucht und bei möglichst senkrecht gehaltener Pipette wird langsam der Druck von dem Druckknopf genommen bis er wieder in seiner Normalposition ist. Sofern die Spitze permanent in die Flüssigkeit getaucht war, befindet sich nun genau das angegebene Volumen in der Spitze.

Abgeben von Flüssigkeit

Befindet sich keine Flüssigkeit im Zielgefäß, sollte Kontakt zwischen Spitze und Gefäßinnenwand bestehen. Der Druckknopf kann direkt bis zum zweiten Stopp durchgedrückt werden um die Flüssigkeit vollständig abzugeben.

Bei bereits vorhandener Flüssigkeit im Zielgefäß sollte die Spitze darin eingetaucht werden. Nun wird der Druckknopf mehrere Male bis zu ersten Stopp gedrückt und wieder losgelassen um den Spitzeninhalt in das Zielgefäß zu bringen. Dann wird der Druckknopf bis zum zweiten Stopp gedrückt und so fixiert aus der Flüssigkeit gezogen.


Abwerfen der Pipettenspitzen

Die Pipette wird über den entsprechenden Abfallbehälter gehalten und der Druckknopf wird bis zum Anschlag durchgedrückt.

Desinfektion der Pipetten

Nach Gebrauch der Pipette ist diese mit Sprühdesinfektion Pursept-A mit einigen Sprühstößen zu desinfizieren, mit einem Papiertuch abzuwischen und in den Pipettenständer zu stellen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Eppendorf Research


Pipettierhilfen

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
1-10 ml Pipette variabel (türkis)	2680053	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Pipettierspitzen und Sonstiges

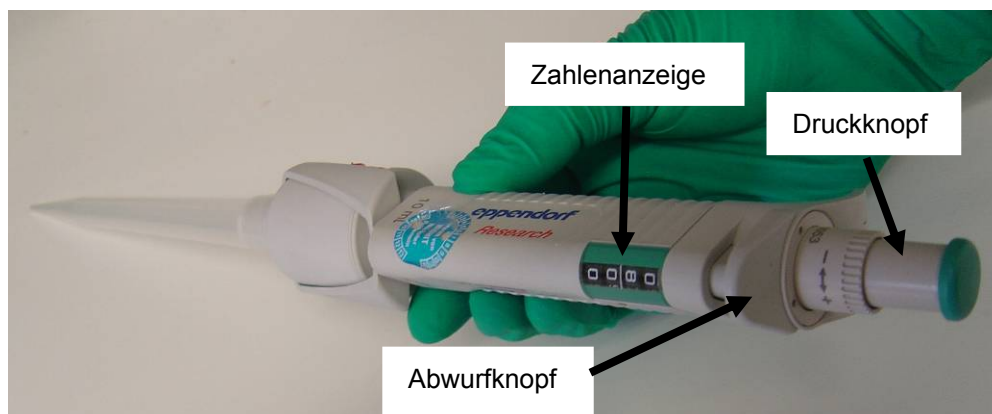
Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
weiße Pipettenspitzen (1-10 ml)	0030 000.765	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (50 ml)	62.559	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 Klinisch- pharmakologisches Labor	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Volumeneinstellung

Das gewünschte Volumen kann mit dem Druckknopf durch Drehen eingestellt und an der Zahlenanzeige auf Richtigkeit überprüft werden.



Beachte:

Der Druckknopf der Pipette von Eppendorf Research besitzt zwei verschiedene Stopps:


- erster Stopp: Aufziehen der Flüssigkeit
- zweiter Stopp: Abgeben der Flüssigkeit

Zusätzlich dient der Druckknopf auch zur Einstellung der Volumina als Drehrad!

Auswahl der richtigen Pipettenspitze

Entsprechend des Volumenintervalls der Pipette wird die weiße Pipettenspitze mit 1-10 ml Fassungsvermögen gewählt. Man drückt die Pipette von oben auf die im Halter stehenden Spitzen um sie gegeneinander zu fixieren.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Aufziehen von Flüssigkeit

Der Druckknopf wird bis zum ersten Stopp gedrückt, die Spitze wird in die Flüssigkeit eingetaucht und bei möglichst senkrecht gehaltener Pipette wird langsam der Druck von dem Druckknopf genommen bis er wieder in seiner Normalposition ist. Sofern die Spitze permanent in die Flüssigkeit getaucht war, befindet sich nun genau das angegebene Volumen in der Spitze.

Abgeben von Flüssigkeit

Befindet sich keine Flüssigkeit im Zielgefäß, sollte Kontakt zwischen Spitze und Gefäßinnenwand bestehen. Der Druckknopf kann direkt bis zum zweiten Stopp durchgedrückt werden um die Flüssigkeit vollständig abzugeben.

Bei bereits vorhandener Flüssigkeit im Zielgefäß sollte die Spitze darin eingetaucht werden. Nun wird der Druckknopf mehrere Male bis zu ersten Stopp gedrückt und wieder losgelassen um den Spitzeninhalt in das Zielgefäß zu bringen. Dann wird der Druckknopf bis zum zweiten Stopp gedrückt und so fixiert aus der Flüssigkeit gezogen.


Abwerfen der Pipettenspitzen

Die Pipette wird über den entsprechenden Abfallbehälter gehalten und der Abwurfknopf wird kräftig gedrückt.

Desinfektion der Pipetten

Nach Gebrauch der Pipette ist diese mit Sprühdesinfektion Pursept-A mit einigen Sprühstößen zu desinfizieren, mit einem Papiertuch abzuwischen und in den Pipettenständer zu stellen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Eppendorf Multipette plus

Die Bedienungsanleitung befindet sich im Ordner „Geräte A-Q, Bedienungsanleitungen“ unter M im Raum 1, Büro.


Pipettierhilfen

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 ml Adapter (dunkelgrau)	4980	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
25 ml Adapter (dunkelblau)	---	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Pipettierspitzen und Sonstiges


Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Combitip (50 ml)	0030 069.277	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (25 ml)	0030 069.293	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (10 ml)	0030 069.269	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (5 ml)	0030 069.250	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (2,5 ml)	0030 069.242	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (1 ml)	0030 069.234	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (500 µl)	0030 069.226	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

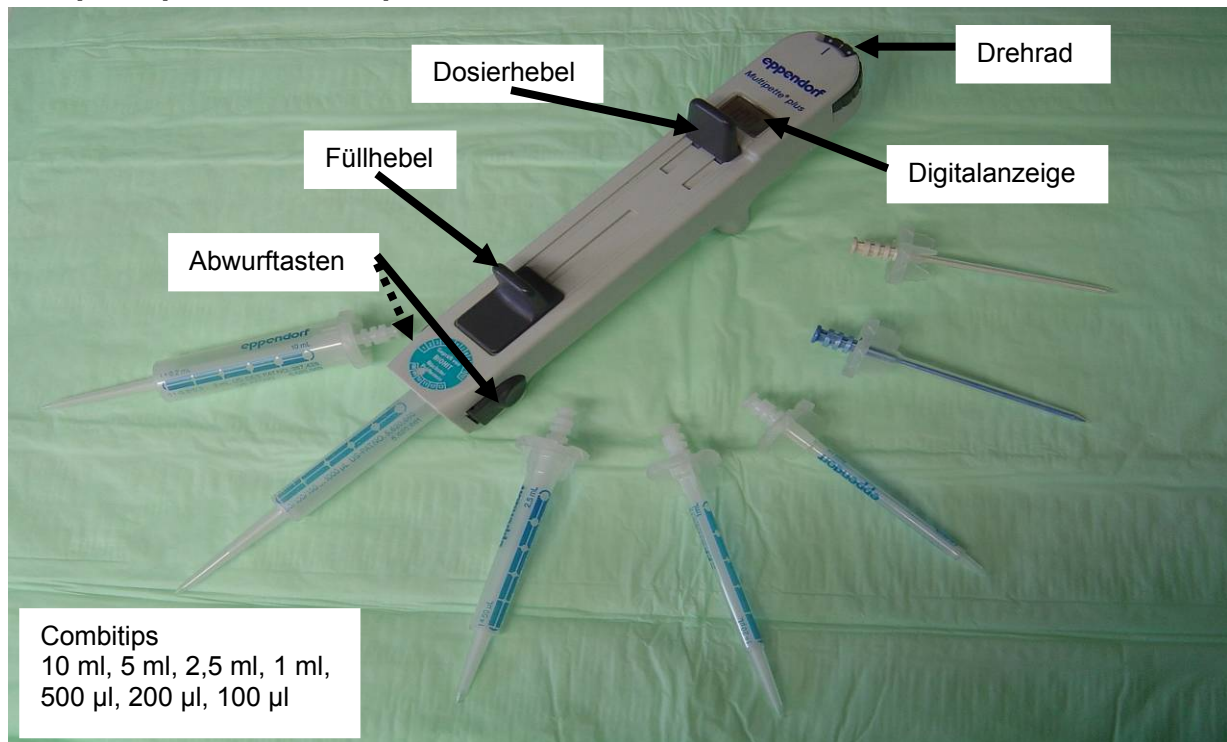
	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Combitip blau (200 µl)	0030 069.218	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip beige (100 µl)	0030 069.200	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (50 ml)	62.559	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009


Multipette plus ohne Adapter



Multipette plus mit Adapter



Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Indikation für die Verwendung der Multipette plus

Soll direkt hintereinander mehrmals das gleiche Volumen derselben Flüssigkeit pipettiert werden, ohne dass zwischendurch ein Spitzenwechsel nötig ist, kann zur Verringerung des Arbeitsaufwandes die Multipette plus verwendet werden.


Auswahl des richtigen Combitips

Das gewünschte Auswurfvolumen muss im Auswurfvolumenintervall des Combitips liegen und über das Drehrad einstellbar sein.

Gesamtvolumen Combitip	Auswurfvolumenintervall	Schritte einstellbar in
50 ml	0,5 ml – 10 ml	0,5 ml
10 ml	100 µl – 2 ml	100 µl
5 ml	50 µl – 1 ml	50 µl
2,5 ml	25 µl – 500 µl	25 µl
1 ml	10 µl – 200 µl	10 µl
500 µl	5 µl – 100 µl	5 µl
200 µl	2 µl – 40 µl	2 µl
100 µl	1 µl – 20 µl	1 µl

Eine weitere Hilfestellung bietet die Tabelle auf Seite 6 der Bedienungsanleitung sowie das beiliegende Slide-Chart.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Fixieren des Combitips

Für den Combitip mit Gesamtvolumen von 50 ml und 25 ml muss ein Adapter verwendet werden. Hierfür führt man den Adapter auf das offene Ende des Combitips und dreht ihn fest. Jetzt drückt man den Füllhebel der Multipette mit dem Daumen an den unteren Anschlag und führt den Adapter mit Combitip bis zum Einrasten in die Öffnung der Multipette ein, ohne dabei die Abwurftasten zu drücken. Abschließend wird der feste Sitz des Adapters überprüft.

Bei allen anderen Combitips ist kein Adapter notwendig. Man drückt den Füllhebel mit dem Daumen an den unteren Anschlag und führt das gewünschte Combitip bis zum Einrasten in die Öffnung der Multipette ein, ohne dabei die Abwurftasten zu drücken. Abschließend wird der feste Sitz des Combitips überprüft.


Einstellen des gewünschten Auswurfvolumens

Über das Drehrad wird das gewünschte Auswurfvolumen eingestellt, welches an der Digitalanzeige ablesbar ist.

Aufziehen der Flüssigkeit

Die Spitze des Combitips wird in die Flüssigkeit eingetaucht. Durch gleichmäßiges Hochziehen des Füllhebels wird die Flüssigkeit in den Combitip aufgenommen und die Spitze kann aus der Flüssigkeit herausgezogen werden. Um überschüssige Luft aus dem Combitip zu entfernen, drückt man einmal den Dosierhebel nach unten und entlässt die austretende Flüssigkeit zurück ins Gefäß. Sobald die Digitalanzeige nicht mehr blinkt, kann begonnen werden zu pipettieren.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Pipettieren	Datum: 01.10.2009

Abgeben der Flüssigkeit

Die Spitze des Combitips wird an die Wand des Zielgefäßes geführt und durch einmaliges Durchdrücken des Dosierhebels wird exakt das eingestellte Auswurfvolumen freigegeben. Sobald der Druck vom Dosierhebel genommen wird, bewegt sich dieser selbständig in seine ursprüngliche Position. Dabei erklingt ein markantes Einrastgeräusch, sofern ein weiteres vollständiges Auswurfvolumen im Combitip vorhanden ist. Bleibt das Geräusch aus, muss erneut Flüssigkeit aufgezogen werden.

Abwerfen des Combitips


Die Multipette wird über den entsprechenden Abfallbehälter gehalten und die beiden Abwurf Tasten werden gleichzeitig kräftig gedrückt.

Desinfektion der Pipetten

Nach Gebrauch der Multipette ist diese mit Sprühdesinfektion Pursept-A (Raum 5, Labor Psy) mit einigen Sprühstößen zu desinfizieren, mit einem Papiertuch abzuwischen und in den Pipettenständer zu stellen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.1.6 Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Vorreinigung Poolserum	Datum: 01.10.2009

Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum

Vorsichtsmaßnahmen

Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösem Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).


Poolserum

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Poolserum	-----	Routinelabor BZK Regensburg	Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy

Das Poolserum befindet sich im Gefrierschrank und muss vor der Verwendung mindestens 60 min bei Raumtemperatur aufgetaut werden.

Das Poolserum stammt aus überschüssigem Blut von Mitarbeitern des Bezirksklinikums Regensburg, das bei regelmäßigen betriebsärztlichen Untersuchungen anfällt. Alternativ wird Poolserum verwendet, das von Blutspendeorganisationen erworben wird.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Vorreinigung Poolserum	Datum: 01.10.2009

Laborgeräte


Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
Kühlschrank (4-8°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Gefrierschrank (-20°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Milli-Q-System A10 Gradient (Millipore)	45888	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte
Vakuumpumpe	31502	Waters, Milford USA	Raum 5, Labor Psy
Vakuumabsaugstation	Katalog: WAT200677	Waters, Milford USA	Raum 5, Labor Psy
Ständer für Reagenz- gläser (sog. Rack)	Katalog: WAT200606	Waters, Milford USA	Raum 5, Labor Psy

Pipettierhilfen

Zur Bedienung der Pipette siehe Verfahrensanweisung Pipettieren!

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 ml Adapter (dunkelgrau)	4980	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (50 ml)	0030 069.277	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Vorreinigung Poolserum	Datum: 01.10.2009

Glaswaren

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Becherglas (100 ml)	213-1122	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Reagenzglas, Außendurchmesser 16 mm, Länge 100 mm (15 ml)	212-0016	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Woulff'sche Flasche	16610	Sartorius AG, Göttingen	Raum 5, Labor Psy

Säulen

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
SPE-Säule: Sep-Pak Vac RC (500mg) C18 Cartridges	WAT 036945	Waters, Milford USA	Raum 5, Labor Psy


Lösungsmittel

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Methanol (LiChrosolv)	1.06007.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
H ₂ O demin. > 5 ppb TOC	-----	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte

Sonstiges

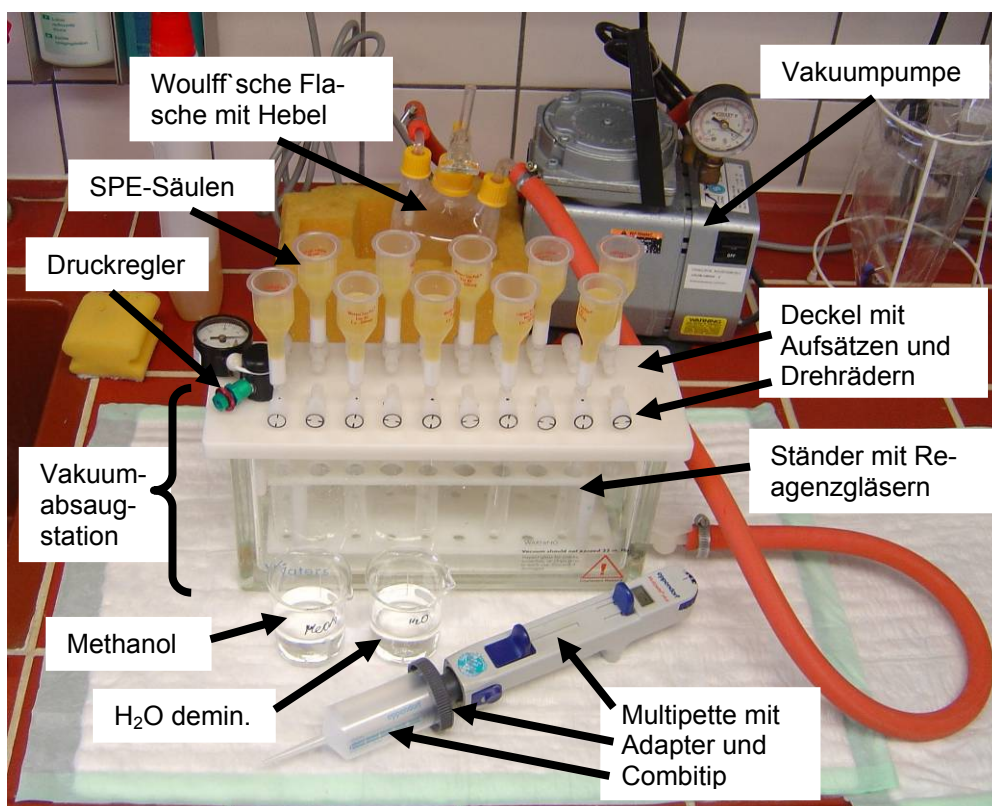
Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Aufsatz mit Drehrad (= Needle)	WAT 200685	Waters, Milford USA	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Vorreinigung Poolserum	Datum: 01.10.2009

Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel Belgien	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy

Arbeitsplatz



Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Vorreinigung Poolserum	Datum: 01.10.2009

Vorreinigung des Poolserums

Beschreibung für die Vorreinigung von circa 100 ml Poolserum:

Man füllt jeweils ein 100 ml Becherglas mit H₂O demin. und Methanol (unter dem Abzug) und beschriftet diese zur sicheren Unterscheidung.


Zehn SPE-Säulen werden gleichmäßig auf jeden zweiten Aufsatz der Vakuumabsaugstation gesteckt und der Aufsatz wird geöffnet (Linien des Drehrades vertikal). Die unbenützten Aufsätze werden geschlossen, indem die Linien des Drehrades in eine horizontale Position gebracht werden.

Man gibt mit Hilfe der Multipette plus, bestückt mit Adapter und 50 ml Combitip, 5 ml Methanol auf jede SPE-Säule. Das Methanol wird mit 5-10 bar abgesaugt, indem die Vakuumpumpe eingeschaltet wird und der Druckregler an der Vakuumabsaugstation entsprechend eingestellt wird. Der Hebel des Auffangbehälters (sog. Woulff'sche Flasche) muss dabei unbedingt horizontal („offen“) stehen, damit ein geschlossener Vakuumkreislauf vorliegt.

Nach dem vollständigen Absaugen schaltet man die Vakuumpumpe aus und gibt 5 ml H₂O demin. mit Hilfe der Multipette plus, bestückt mit Adapter und 50 ml Combitip, auf jede Säule. Das H₂O demin. wird mit circa 10 bar abgesaugt. Mögliche Tröpfchen am Unterrand der Aufsätze werden mit einem Papiertuch abgewischt.

In den Ständer für die Vakuumabsaugstation stellt man zehn 15 ml Reagenzgläser entsprechend der Anordnung der SPE-Säulen auf den Aufsätzen. Der Ständer wird in die Vakuumabsaugstation hineingestellt, welche wieder mit dem Deckel samt Aufsätzen und SPE-Säulen verschlossen wird.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Vorreinigung Poolserum	Datum: 01.10.2009

8-10 ml Poolserum werden auf jede SPE-Säule gegeben und mit 15-20 bar (Druckrad bis zum Stopp aufdrehen) abgesaugt. Das vorgereinigte Poolserum befindet sich nun in den Reagenzgläsern in der Vakuumabsaugstation und kann in entsprechend beschriftete 50 ml Tubes zur Aufbewahrung umgefüllt werden. Vorgereinigtes Poolserum, welches nicht direkt anschließend für das Analyseverfahren verwendet wird, friert man bei -20°C ein (Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy).

Alle Geräte werden abschließend mit Pursept-A desinfiziert.


Prüfung des Poolserums auf störende Komponenten

Eine vorgereinigte Poolserumprobe ohne Wirkstoffzusatz wird in dem jeweiligen Analyseverfahren mit gemessen, um festzustellen ob der Serumpool störende Komponenten enthält.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.2 Arbeitsanweisungen Antidepressiva

3.2.1 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Amitriptylin

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Konzentrationsbestimmung von Amitriptylin

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK), in der Fassung vom 23. November 2007 [Deutsches Ärzteblatt, 105 (7), A341-A355] gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: Marlen Fuchs und Sophia Lindner

Gültig ab: 01.10.2009


Ersetzt die Fassung vom: -----

Anlagen:

- Verfahrensanweisung Abfallentsorgung
- Verfahrensanweisung Blutabnahme
- Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC
- Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme
- Verfahrensanweisung Pipettieren

Verteiler: Gruppe: Labor klinische Pharmakologie

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Vorsichtsmaßnahmen: Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösen Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Methode: Bestimmung von Tricyclischen Antidepressiva (TCA)

Untersuchungsmaterial: Serum

Blutabnahme: siehe Verfahrensanweisung Blutabnahme


Probenannahme: siehe Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

Probenlagerung: dunkel, 2-8°C (Kühlschrank)

Probenhaltbarkeit: gekühlt (2-8°C), bis zu einer Woche
eingefroren (-20°C) bis zu drei Monate, wobei Polypropylen-Gefäße verwendet werden sollten

Analyse - Arbeitsplatz: HPLC-1-Arbeitsplatz, Raum 5, Labor Psy,
Forschungsbau H3

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Geräte


Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-1)

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
HPLC-Pumpe: P680	41272	Dionex GmbH, Idstein	Raum 5, HPLC Psy
Autosampler: Gina 50 T (Probengeber)	Medbo 0366 00 1100	Dionex GmbH, Idstein	Raum 5, HPLC Psy
Detektor: SP6	Medbo 0366 00 1400	Dionex GmbH, Idstein	Raum 5, HPLC Psy
PC zur Datenaufnahme; Integration durch Chromleon 6.80 (Dionex)	50828	Dell, Frankfurt/ Main	Raum 5, HPLC Psy

weitere Laborgeräte

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
Kühlschrank (4-8°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Gefrierschrank (-20°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Kühlschrank (4-8°C), Liebherr profi line	1405240 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
Gefrierschrank (-20°C), Liebherr comfort	1405241 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
Milli-Q-System A10 Gradient (Millipore)	45888	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte
Megafuge 1.0	30883	Heraeus, Osterode	Raum 6, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009


Tischzentrifuge: Biofuge pico, ungekühlt	35437	Heraeus, Osterode	Raum 5, Labor Psy
Monovettenständer (= Reagenzglasständer 4x12)	Katalog: 212-6480	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy

Pipettierhilfen

Zur Bedienung der verschiedenen Pipetten siehe Verfahrensanweisung Pipettieren!

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
1-10 ml Pipette (türkis), Research	2680053	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500-2500 µl Pipette (rot), Reference	376696	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
1000 µl Pipette (blau), Reference	277662	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100-1000 µl Pipette (blau), Reference	310753	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100 µl Pipette (gelb), Reference	265661	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10-100 µl Pipette (gelb), Reference	299646, 1198355	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Verbrauchsmaterial


Säulen

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
SPE-Säule (Sample Clean Up Columns)	49008	Chromsystems GmbH, München	Raum 5, Labor Psy
TCA Analysen- Vorsäule	17049	Chromsystems GmbH, München	Raum 5, Labor Psy
TCA Analysensäule	49100	Chromsystems GmbH, München	Raum 5, Labor Psy

Sonstiges


Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Eluentenfilter	6000.0041	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
weiße Pipettenspitze (1-10 ml)	0030 000.765	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
weiße Pipettenspitze (500-2500 µl)	0030 000.951	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
blaue Pipettenspitze (50-1000 µl)	0030 000.919	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
gelbe Pipettenspitze (2-200 µl)	0030 000.870	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Combitip (10 ml)	0030 069.269	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Combitip (2,5 ml)	0030 069.242	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Glasgefäß mit Schraubgewinde = Vial braun (1,5 ml)	70 2284	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

geschlitzter blauer Deckel für Vial braun (1,5 ml)	70 22 88.1	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (15 ml)	62.554.001	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy
Reagenzglas, Außendurchmesser 16 mm, Länge 100 mm (15 ml)	212-0016	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel Belgien	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE-Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE-Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Reagenzien

Bezeichnung	Bestellnummer/ Produkt-ID	Hersteller	Raum
Reagenzienkit: Äquilibrationspuffer 1, Äquilibrationspuffer 2, Elutionspuffer 1 (für BZD), Elutionspuffer 2 (für TCA), Waschpuffer, Mobile Phase, Serumkalibrator, Interner Standard	49000	Chromsystems GmbH, München	Raum 5, Labor Psy
Serumkontrolle Level I	0055	Chromsystems GmbH, München	Kühlschrank, Raum 14, Geräteraum
Serumkontrolle Level II	0056	Chromsystems GmbH, München	Kühlschrank, Raum 14, Geräteraum

Eluenten

Als Eluent wird die kommerziell erworbene Mobile Phase aus dem Reagenzienkit von Chromsystems verwendet.


Die Flasche wird an den Kreislauf der HPLC-1-Anlage im Raum 5 angeschlossen.

Serumkalibrator

Der Serumkalibrator (Serum Calibration Standard) wird zunächst rekonstituiert, indem exakt 2,5 ml H₂O demin. in das Fläschchen des Herstellers zugeben wird. Man lässt das Fläschchen circa 15 min stehen und schwenkt es mehrmals bis der Inhalt homogen gelöst ist.

Anschließend aliquotiert man die 2,5 ml Serumkalibrator zu je 1,2 ml in entsprechend beschriftete Cups (1,5 ml).

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Der Serumkalibrator kann bei 2-8°C und dunkel (Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy) bis zu einer Woche gelagert werden. Tiefgefroren bei unter -18°C (Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy) kann er bis zu 3 Monate verwendet werden.

Serumkontrollen

Die Serumkontrollen (Serum Control) Level I und Level II werden zunächst rekonstituiert, indem exakt 5 ml H₂O demin. in die Fläschchen des Herstellers zugeben werden. Man lässt die Fläschchen circa 15 min stehen und schwenkt sie mehrmals bis der Inhalt homogen gelöst ist.

Anschließend aliquotiert man die 5 ml Serumkontrolle Level I und die 5 ml Serumkontrolle Level II zu je 1,2 ml in entsprechend beschriftete Cups (1,5 ml).

Die Serumkontrollen können bei 2-8°C und dunkel (Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy) bis zu einer Woche gelagert werden. Tiefgefroren bei unter -18°C (Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy) können sie bis zu 3 Monate verwendet werden.


Analysenvorbereitungen

Vorbereitung der Patientenproben

Alle Patientenproben befinden sich entsprechend dem Analyseverfahren geordnet im Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy). Man wählt aus dem Monovettenständer „TCA“ die mit Amitriptylin beklebten Patientenproben aus.

Die Monovetten werden von eins an fortlaufend durchnummeriert, wobei man diese Nummer zusätzlich zu der Probennummer auf das Etikett der Monovette mit wasserfestem Filzstift schreibt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Vorbereitung des Serumkalibrators

Der Cup mit dem Serumkalibrator wird aus dem Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy) genommen. Falls eingefrorener Serumkalibrator verwendet wird, muss dieser zum Auftauen mindestens 15 min bei Raumtemperatur gelagert werden.

Der Cup mit dem Serumkalibrator wird vor der Verwendung in der Tischzentrifuge Biofuge pico 1 min bei 1300 U/min zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Vorbereitung Serumkontrollen


Die Cups mit den Serumkontrollen Level I und Level II werden aus dem Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy) genommen. Falls eingefrorene Serumkontrollen verwendet werden, müssen diese zum Auftauen mindestens 15 min bei Raumtemperatur gelagert werden.

Die Cups der beiden Serumkontrollen werden vor der Verwendung in der Tischzentrifuge Biofuge pico 1 min bei 1300 U/min zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Vorbereitung des Internen Standards

Der Interne Standard (Internal Standard) befindet sich im Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy). Er muss mindestens 5 min vor der Verwendung entnommen werden, damit er auf Raumtemperatur vorgewärmt ist.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Aufbereitung der Proben

Extrahieren

Man stellt für jede Patientenprobe eine SPE-Säule in ein Tube (15 ml). Die Tubes für die Patientenproben werden von eins an fortlaufend durchnummeriert entsprechend der Anzahl der Patientenproben. Die Monovetten mit den Patientenproben wurden bereits entsprechend nummeriert. Für den Serumkalibrator und die beiden Serumkontrollen benötigt man auch jeweils eine SPE-Säule in einem entsprechend beschrifteten Tube (15 ml). Zum Zentrifugieren wird die SPE-Säule mitsamt des Tubes bzw. die SPE-Säule mitsamt des Reagenzglases und Vial hineingestellt.

Zur Konditionierung der SPE-Säulen wird zuerst 1 ml Äquilibrationpuffer (Equilibration Buffer) 1 auf jede Säule mit Hilfe einer Multipette gegeben und 1 min mit der Megafuge 1.0 bei 1000 U/min zentrifugiert. Dann wird 1 ml Äquilibrationpuffer 2 auf jede SPE-Säule mit Hilfe einer Multipette gegeben und wie zuvor zentrifugiert.


Danach wird 1 ml Serum jeder Patientenprobe auf die durch die Nummer zugeordnete SPE-Säule gegeben. Auf jede SPE-Säule, d. h. die für die Patientenproben, den Serumkalibrator und die beiden Serumkontrollen, gibt man 100 µl Internen Standard. Es erfolgt eine Zentrifugation mit der Megafuge 1.0 bei 1200 U/min für 2 min.

Waschen

Zweimal wird auf jede SPE-Säule 1 ml Waschpuffer (Wash Buffer) gegeben und mit der Megafuge 1.0 bei 1000 U/min für circa 1 min zentrifugiert.

Zum Schluss erfolgt die Trockenzentrifugation bei 2500 U/min für circa 2 min.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA) Datum: 01.10.2009

Eluieren

400 µl Elutionspuffer (Elution Buffer) 1 (für BZD) werden auf jede SPE-Säule gegeben und 1 min bei 1000 U/min und 1 min bei 2500 U/min mit der Megafuge 1.0 vollständig trocken zentrifugiert.

Man stellt wie die Tubes beschriftete braune Vials (1,5 ml) in Reagenzgläser, entnimmt die SPE-Säulen aus den Tubes und stellt diese auf das der SPE-Säule zugeordnete Vial.

Die abzentrifugierte Flüssigkeit, die sich in den Tubes befindet, wird in den A2-Behälter verworfen.


Auf jede SPE-Säule gibt man 400 µl Elutionspuffer 2 (für TCA) und zentrifugiert sie 1 min bei 1000 U/min und 1 min bei 2500 U/min mit der Megafuge 1.0 vollständig trocken.

Die SPE-Säulen können nun in den Feststoffabfall verworfen werden. Das jeweilige Vial entnimmt man am besten mit einer Pinzette vorsichtig aus dem Reagenzglas.

In dem Eluat, das sich im Vial gesammelt hat, befinden sich die tricyclischen Antidepressiva.

Zu jedem Eluat werden 200 µl H₂O demin. in das Vial gegeben und durchgemischt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

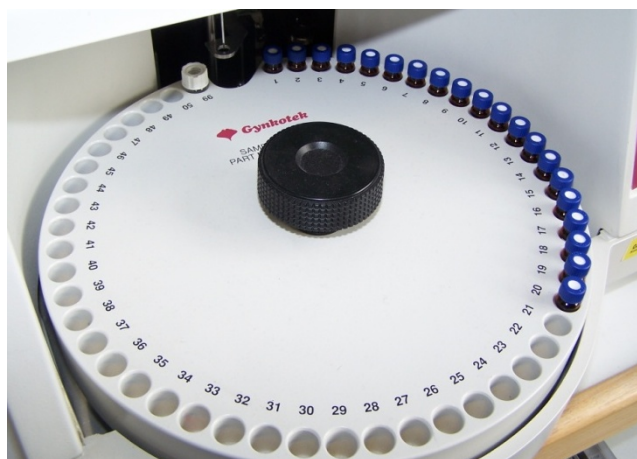
Vorbereitung der HPLC Geräte

Die wie oben beschrieben vorbereiteten Vials werden in einer festgelegten Reihenfolge in den Autosampler hineingestellt:

- 1 Serumkalibrator
- 2 Serumkontrolle Level I
- 3 Serumkontrolle Level II
- 4 Patientenprobe 1
- 5 Patientenprobe 2

usw.

auf dem letzten Platz steht ein Vial
mit H₂O demin. für die Wartung




Durchführung der Messung

Für folgende Schritte ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!!!

Desweiteren steht ein Handbuch für die Chromeleon-Software zur Verfügung (Raum 8, HPLC Psy).

- alle Geräte des HPLC-1-Arbeitsplatzes (Pumpe, Autosampler, Detektor) einschalten; der Detektor muss mindestens 30 min vor der Messung brennen
- PC starten
- Chromeleonserver starten
- Programm „Chromeleon“ starten, Browser öffnet sich automatisch
- im Browser entsprechendes „Panel“ (Benutzeroberfläche) der jeweiligen Anlage auswählen, in diesem Fall „TCA_HPLC-1_Routine_2009“

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

- Geräte anwählen („connect“)
- Autosampler Gina 50 anwählen und 250 µl H₂O demin. einspritzen
- Flussrate von jeweils 0,6 ml/min einstellen
- zurück in den Browser: alte (= Messung vom Vortag) als neue Sequenz (mit Datum der aktuellen Messung) unter entsprechenden Ordner speichern → gemessene Daten gehen auf „single“
- Probennummern eintragen, zugewiesenen Platz eintragen und entsprechende Programme auswählen
- jede gemessene Probe geht von „single“ auf „finished“
- nach der letzten gemessenen Probe wird das Wartungsprogramm gestartet

Auswertung und Befundung

- die gemessenen Konzentrationen werden in Form von „Peaks“ graphisch dargestellt, von der TA ausgewertet und die Werte (in ng/ml) ausgedruckt. Zum genaueren Verständnis der Kalibrierung und des Zustandekommens der Werte im Programm Chromeleon siehe Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC.
- die Werte und das Messdatum werden entsprechend der Probennummer in den offenen Befund in Konbest eingetragen und nach Ermessen der TA freigegeben (Kriterien festlegen!)
- die Werte werden durch einen Befunder (Arzt und/oder Apotheker) interpretiert und in Konbest schriftlich festgehalten. Der offene Befund ist nun abgeschlossen.
- der abgeschlossene Befund wird ausgedruckt und an den Einsender gefaxt

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

 UKR Universitätsklinikum Regensburg	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Amitriptylin (TCA)	Datum: 01.10.2009

Wartung

Auch hier ist eine Einweisung durch eine TA nötig!

Eluentenerneuerung

Die Mobile Phase wird alle 4 Wochen gewechselt.

Säulenwechsel

Die Säulen und Eluentenfilter werden je nach Bedarf von einer TA gewechselt.


Dokumentation der Wartungsarbeiten

Alle Wartungsarbeiten, unabhängig davon ob sie regelmäßig nach oben vorgegebenen Wechselrhythmen oder außer der Reihe erfolgt sind, sind im „Wartung- und Service“-Ordner (Raum 8, HPLC Psy) und digital auf dem HPLC-Laufwerk unter „Serviceberichte“ für jede HPLC-Anlage hinterlegt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.2.2 Arbeitsanweisungen für die Konzentrationsbestimmung von Citalopram

3.2.2.1 Konzentrationsbestimmung von Citalopram mittels TDM 1a-Verfahren

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Konzentrationsbestimmung von Citalopram

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK), in der Fassung vom 23. November 2007 [Deutsches Ärzteblatt, 105 (7), A341-A355] gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: Marlen Fuchs und Sophia Lindner

Gültig ab: 01.10.2009


Ersetzt die Fassung vom: -----

Anlagen:

- Verfahrensanweisung Abfallentsorgung
- Verfahrensanweisung Blutabnahme
- Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC
- Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme
- Verfahrensanweisung Pipettieren
- Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum

Verteiler: Gruppe: Labor klinische Pharmakologie

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Vorsichtsmaßnahmen: Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösen Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Methode: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) 1a

Untersuchungsmaterial: Serum

Blutabnahme: siehe Verfahrensanweisung Blutabnahme


Probenannahme: siehe Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

Probenlagerung: dunkel, 4-8°C (Kühlschrank)

Probenhaltbarkeit: gekühlt (4-8°C), bis zu einer Woche
eingefroren (-20°C), bis zu drei Monate

Analyse - Arbeitsplatz: HPLC-3-Arbeitsplatz, Raum 8, HPLC Psy,
Forschungsbau H3

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Geräte


Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-3)

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
HPLC-Pumpe: P680, DGP	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Säulenofen: TCC 100, mit Elektronischen 6- Port-Schaltventil (Electronic Valva Actuator)	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Autosampler: Gina 50T (Probengeber)	39912	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Detektor: DAD PDA 100	41266	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Degaser: Solvent Rack SOR 100	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
PC zur Datenaufnah- me; Integration durch Chromleon 6.80 (Dionex)	55954	Dell, Frankfurt/ Main	Raum 8, HPLC Psy

weitere Laborgeräte

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
Kühlschrank (4-8°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Gefrierschrank (-20°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Kühlschrank (4-8°C), Liebherr profi line	1405240 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
Gefrierschrank (-20°C), Liebherr comfort	1405241 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009


pH-Meter: Basic Meter, PB-20	41563	Sartorius AG, Göttingen	Raum 6, Labor Psy
Ultraschallbad: Sonorex Super RK 106	28948	Bandelin electronic, Berlin	Raum 5, Labor Psy
Analysen-Waage: AC121S	28593	Sartorius AG, Göttingen	Raum 8, HPLC Psy
Oberschalen-Waage 1219MP	28594	Sartorius AG, Göttingen	Raum 5, Labor Psy
Magnetrührer: Ikamag Reo	35475	Jahnke & Kunkel GmbH & Co.KG, Staufen	Raum 6, Labor Psy
Rührfisch	Katalog: S. 442.52	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
magnetische Angel	Katalog: S. 442.58	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Milli-Q-System A10 Gradient (Millipore)	45888	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte
Tischzentrifuge: Megafuge 2.0 R, gekühlt	29036	Heraeus, Osterode	Raum 6, Labor Psy
Tischzentrifuge: Biofuge pico, ungekühlt	35437	Heraeus, Osterode	Raum 5, Labor Psy
Monovettenständer (= Reagenzglasständer 4x12)	Katalog: 212-6480	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy

Pipettierhilfen

Zur Bedienung der verschiedenen Pipetten siehe Verfahrensweisung Pipettieren!

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
1-10 ml Pipette (türkis), Research	2680053	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500-2500 µl Pipette (rot), Reference	376696	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

1000 µl Pipette (blau), Reference	277662	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500 µl Pipette (blau), Reference	253014	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
200 µl Pipette (blau), Reference	386846	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100-1000 µl Pipette (blau), Reference	310753	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100 µl Pipette (gelb), Reference	265661	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 µl Pipette (gelb), Reference	280901	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
20 µl Pipette (gelb), Reference	281611, 081121	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10 µl Pipette (gelb), Reference	274144	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10-100 µl Pipette (gelb), Reference	299646, 1198355	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
2-20 µl Pipette (hellgrau), Reference	4109984	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 ml Adapter (dunkelgrau)	4980	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Dispensette III (10-100 ml)	01X7469, 10V0275, 05G73352	Brand GmbH, Wertheim	Raum 6, Labor Psy

Glaswaren

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Messkolben NS 29/32 (2000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-2735	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Messkolben NS 24/29 (1000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5072	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Messkolben NS 12/21 (25 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5063	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Becherglas (100 ml)	213-1122	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Laborflasche (500 ml)	215-1536	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (1000 ml)	215-1537	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (2000 ml)	215-1538	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy


Verbrauchsmaterial

Säulen

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Vorreinigungssäule: PerfectBond C8, 20 µm, 20 x 4,0 mm	VK.20.4.0.1022	MZ-Analysentechnik, Mainz	Raum 8, HPLC Psy
Analysen-Vorsäule: Betasil C6, 5 µm, 10 x 4 mm	MZ-Analysentechnik, Mainz 70305-014001	Thermo Fisher Scientific, England	Raum 8, HPLC Psy
Analysensäule: Betasil C6, 5 µm, 250 x 4,6mm	MZ-Analysentechnik, Mainz 70305-254630	Thermo Fisher Scientific, England	Raum 8, HPLC Psy

Die oben genannten Säulen müssen entsprechend der Herstellerangaben in die HPLC-3-Anlage eingebaut werden. Dazu ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009


Säulenzubehör

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Dichtringe und Siebe (In-Line Filter)	FK 7340	RECIPE GmbH, München	Raum 8, HPLC Psy

Sonstiges

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Eluentenfilter	6000.0041	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
weiße Pipettenspitze (1-10 ml)	0030 000.765	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
weiße Pipettenspitze (500-2500 µl)	0030 000.951	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
blaue Pipettenspitze (50-1000 µl)	0030 000.919	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
gelbe Pipettenspitze (2-200 µl)	0030 000.870	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
graue Pipettenspitze (0,5-20 µl)	0030 000.854	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Combitip (50 ml)	0030 069.277	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Glasgefäß mit Schraubgewinde = Vial braun (1,5 ml)	70 2284	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
geschlitzter blauer Deckel für Vial braun (1,5 ml)	70 22 88.1	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (50 ml)	62.559	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Wägeschiffchen (Aluminum weighing boat)	W1126-100EA	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkir- chen/Steinheim	Raum 8, HPLC Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel Belgien	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy


Reagenzien

Schlüssel für den Glasschrank hängt an beschrifteten Hacken, Raum 6, Labor Psy

Pharmaka

Bezeichnung	Bestellnummer/ Produkt-ID	Hersteller	Raum
Aripiprazol (freie Base)	-----	Bristol-Myers Squibb Company, Princeton USA	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Dehydroaripiprazol (freie Base)	-----	-----	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Citalopram (Hydrobromid)	C7861	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Desmethylcitalopram (Hydrochlorid)	LU-11-109-C	Lundbeck A/S, Copen- hagen Dänemark	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Venlafaxin (Hydrochlorid)	V-7264	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
o-Desmethylvenlafaxin (freie Base)	WY-45 233	Wyeth	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Quetiapin (Hemifumerat)	-----	Astra Zeneca, Wedel	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Lamotrigin (freie Base)	L3791	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Kontrolle Level 1	Bestellung über Invicon diagnostic concepts GmbH	UTAK Laboratories Inc., Valencia USA	Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy
Kontrolle Level 2	Bestellung über Invicon diagnostic concepts GmbH	UTAK Laboratories Inc., Valencia USA	Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy


Lösungsmittel

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Acetonitril (LiChrosolv)	1.00030.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
Ethanol (LiChrosolv)	1.11727.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
2-Propanol (LiChrosolv)	1.01040.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
H ₂ O demin. > 5 ppb TOC	-----	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte

weitere Chemikalien

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Kaliumdihydrogenphosphat	1.04873.0250	Merck KGaA, Darmstadt	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
ortho-Phosphorsäure (suprapur, 85%)	1.00552.0250	Merck KGaA, Darmstadt	Gefahrstoffschränk, Raum 6, Labor Psy
Natronlauge	1.09137.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Vermischung einige Male vorsichtig gewendet. Zum Entgasen wird der offene Kolben für 3 min in das Ultraschallbad gestellt.

Der hergestellte Spüeluent wird in die entsprechend beschriftete Laborflasche (1000 ml) am HPLC-3-Arbeitsplatz im Raum 8 gefüllt.

Stammlösungen

Da mehrere Substanzen (Aripiprazol mit Metabolit Dehydroaripiprazol, Citalopram mit Metabolit Desmethylcitalopram, Lamotrigin, Quetiapin und Venlafaxin mit Metabolit o-Desmethylvenlafaxin) gleichzeitig mit dem TDM 1a-Verfahren untersucht werden können, müssen Stammlösungen für all diese Substanzen hergestellt werden.

Die Herstellung der Stammlösungen ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken. Die Stammlösungen sind zu kennzeichnen mit Substanznamen, Datum der Herstellung und Konzentration.

Abkürzungsdefinition:

m: Masse in mg bzw. µg bzw. ng

M: Molare Masse in g/mol bzw. mg/mmol


V: Volumen in ml bzw. µl

c_ß: Massenkonzentration in mg/ml bzw. µg/ml

KF: Korrekturfaktor: Umrechnungsfaktor für Salz des Wirkstoffs in freie Base des Wirkstoffs;

bei freier Base = 1, bei Salz ≠ 1 (siehe Berechnungen)

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Die Molaren Massen wurden den Datenblättern der Herstellerfirmen entnommen (Ordner „Reinsubstanzen A-Z“, Raum 1, Büro) bzw. mit Hilfe der Summenformel berechnet.

Aripiprazol und Dehydroaripiprazol – Stammlösung I

Aripiprazol liegt als freie Base vor, Dehydroaripiprazol liegt als freie Base vor und ist der Metabolit von Aripiprazol.

Für die Muttersubstanz Aripiprazol und ihren Metaboliten Dehydroaripiprazol wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Herstellung:

2,5 mg Aripiprazol und 2,5 mg Dehydroaripiprazol in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Aripiprazol (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$


$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Aripiprazol (freie Base)}} = 448,40 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Aripiprazol (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ µg/ml}$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

$m_{\text{Dehydroaripiprazol (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Dehydroaripiprazol (freie Base)}} = 447,40 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Dehydroaripiprazol (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \mu\text{g/ml}$

Citalopram und Desmethylcitalopram – Stammlösung I

Citalopram liegt als Salz (Hydrobromid) vor, Desmethylcitalopram liegt als Salz (Hydrochlorid) vor und ist der Metabolit von Citalopram.

Für die Muttersubstanz Citalopram und ihren Metaboliten Desmethylcitalopram wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Herstellung:

2,5 mg Citalopram und 2,5 mg Desmethylcitalopram in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :


$m_{\text{Citalopram (Hydrobromid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Citalopram (Hydrobromid)}} = 405,30 \text{ mg/mmol}$

$M_{\text{Citalopram (freie Base)}} = 324,39 \text{ mg/mmol}$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

$$KF = M_{\text{Citalopram (freie Base)}} / M_{\text{Citalopram (Hydrobromid)}}$$

$$= 324,39 \text{ mg/mmol} / 405,30 \text{ mg/mmol} = 0,80$$

$$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Citalopram (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,80 = 80 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$m_{\text{Desmethylocitalopram (Hydrochlorid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$$

$$M_{\text{Desmethylocitalopram (Hydrochlorid)}} = 346,83 \text{ mg/mmol}$$

$$M_{\text{Desmethylocitalopram (freie Base)}} = 310,37 \text{ mg/mmol}$$

$$KF = M_{\text{Desmethylocitalopram (freie Base)}} / M_{\text{Desmethylocitalopram (Hydrochlorid)}}$$

$$= 310,37 \text{ mg/mmol} / 346,83 \text{ mg/mmol} = 0,89$$

$$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Desmethylocitalopram (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,89 = 89 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Lamotrigin – Stammlösung I

Lamotrigin liegt als freie Base vor.

Herstellung:

5 mg Lamotrigin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 5 ml Messkolben geben. Man gibt 4 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 0,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 5 ml mit H₂O demin. auf.


Berechnung der Konzentration c_{β} :

$$m_{\text{Lamotrigin (freie Base) Einwaage}} = 5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{I gesamt}} = 5 \text{ ml}$$

$$M_{\text{Lamotrigin (freie Base)}} = 256,09 \text{ mg/mmol}$$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

$$KF = 1$$

$$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Lamotrigin (freie Base)} = 5 \text{ mg} / 5 \text{ ml} \times 1 = 1000 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Quetiapin – Stammlösung I

Quetiapin liegt als Salz (Hemifumerat) vor.

Herstellung:

2,5 mg Quetiapin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$$m_{\text{Quetiapin (Hemifumerat) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{gesamt}} = 25 \text{ ml}$$


$$M_{\text{Quetiapin (Hemifumerat)}} = 441,60 \text{ mg/mmol}$$

$$M_{\text{Quetiapin (freie Base)}} = 383,56 \text{ mg/mmol}$$

$$KF = M_{\text{Quetiapin (freie Base)}} / M_{\text{Quetiapin (Hemifumerat)}} \\ = 383,56 \text{ mg/mmol} / 441,60 \text{ mg/mmol} = 0,87$$

$$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Quetiapin (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,87 = 87 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Venlafaxin und o-Desmethylvenlafaxin – Stammlösung I

Venlafaxin liegt als (Hydrochlorid) vor, o-Desmethylvenlafaxin liegt als freie Base vor und ist der Metabolit von Venlafaxin.

Für die Muttersubstanz Venlafaxin und ihren Metaboliten o-Desmethylvenlafaxin wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Herstellung:

2,5 mg Venlafaxin und 2,5 mg o-Desmethylvenlafaxin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$$m_{\text{Venlafaxin (Hydrochlorid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$$

$$M_{\text{Venlafaxin (Hydrochlorid)}} = 313,86 \text{ mg/mmol}$$

$$M_{\text{Venlafaxin (freie Base)}} = 277,40 \text{ mg/mmol}$$

$$KF = M_{\text{Venlafaxin (freie Base)}} / M_{\text{Venlafaxin (Hydrochlorid)}} \\ = 277,40 \text{ mg/mmol} / 313,86 \text{ mg/mmol} = 0,88$$


$$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta \text{ Venlafaxin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,88 = 88 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$m_{\text{o-Desmethylvenlafaxin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$$

$$M_{\text{o-Desmethylvenlafaxin (freie Base)}} = 263,37 \text{ mg/mmol}$$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

KF = 1

$C_B = m/V \times KF \rightarrow C_B \text{ o-Desmethylvenlafaxin (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ µg/ml}$

Die Anteile an Stammlösungen I, die nicht für den weiteren Verlauf benötigt werden, können in 1,5 ml Cups zu je 1 ml aliquotiert eingefroren werden (-20°C, Gefrierschrank, Raum 14, Geräte). Die Cups müssen mit Substanznamen, Konzentration und Datum eindeutig beschriftet werden.

Herstellung der Stammlösungen II für Citalopram/ Desmethylocitalopram


Durch die Verdünnung der Stammlösung I, wie im Schema unten aufgeführt, erhält man über die Zwischenstufe Stammlösung Ia die Stammlösung II. Die Herstellung der Stammlösung II erfolgt also in zwei Schritten.

Ein Cup wird mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es werden 900 µl H₂O demin. in den Cup vorgelegt und 100 µl der Stammlösung I dazugegeben.

H ₂ O demin.	Stammlösung I	neue Konzentration (Stammlösung Ia)
900 µl	+ 100 µl Citalopram/ Desmethylocitalopram (80 µg/ml/ 89 µg/ml)	8 µg/ml/ 8,9 µg/ml

Ein weiterer Cup wird mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es werden 500 µl H₂O demin. in den Cup vorgelegt und 500 µl der Stammlösung Ia dazugegeben.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

H ₂ O demin.	Stammlösung Ia	neue Konzentration (Stammlösung II)
500 µl	+ 500 µl Citalopram/ Desmethylocitalopram (8 µg/ml/ 8,9 µg/ml)	4 µg/ml/ 4,45 µg/ml

Rechenbeispiel mit Citalopram:

$$\Delta V_{\text{Citalopram Stammlösung I}} = 100 \mu\text{l}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O demin.}} = 900 \mu\text{l}$$

$$\rightarrow V_{\text{gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_{\beta} = m/V \rightarrow m = c_{\beta} \times V$$

$$c_{\beta} \text{ Citalopram Stammlösung I} = 80 \mu\text{g/ml}; V_{\text{Citalopram Stammlösung I}} = 100 \mu\text{l}$$

$$m_{\text{Citalopram Stammlösung I}} = 80 \mu\text{g/ml} \times 100 \mu\text{l} = 8 \mu\text{g}$$

$$c_{\beta} = m/V$$

$$m_{\text{Citalopram Stammlösung I}} = 8 \mu\text{g}, V_{\text{gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_{\beta} \text{ Citalopram Stammlösung Ia} = 8 \mu\text{g} / 1 \text{ ml} = 8 \mu\text{g/ml}$$

$$\Delta V_{\text{Citalopram Stammlösung Ia}} = 500 \mu\text{l}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O demin.}} = 500 \mu\text{l}$$

$$\rightarrow V_{\text{gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_{\beta} = m/V \rightarrow m = c_{\beta} \times V$$

$$c_{\beta} \text{ Citalopram Stammlösung Ia} = 8 \mu\text{g/ml}; V_{\text{Citalopram Stammlösung Ia}} = 500 \mu\text{l}$$


$$m_{\text{Citalopram Stammlösung Ia}} = 8 \mu\text{g/ml} \times 500 \mu\text{l} = 4 \mu\text{g}$$

$$c_{\beta} = m/V$$

$$m_{\text{Citalopram Stammlösung Ia}} = 4 \mu\text{g}, V_{\text{gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_{\beta} \text{ Citalopram Stammlösung II} = 4 \mu\text{g} / 1 \text{ ml} = 4 \mu\text{g/ml}$$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Herstellung der Stammlösungen II für Aripiprazol/ Dehydroaripiprazol, Lamotrigin, Quetiapin und Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin

Durch die Verdünnung der Stammlösungen I, wie im Schema unten aufgeführt, erhält man die Stammlösungen II.


Vier Cups werden mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es wird H₂O demin. in die Cups vorgelegt und die angegebene Menge der jeweiligen Stammlösung I dazugegeben.

H ₂ O demin.	Stammlösung I	neue Konzentration (Stammlösung II)
900 µl	+ 100 µl Aripiprazol/ Dehydroaripiprazol (100 µg/ml/ 100 µg/ml)	10 µg/ml/ 10 µg/ml
800 µl	+ 200 µl Lamotrigin (1000 µg/ml)	200 µg/ml
800 µl	+ 200 µl Quetiapin (87 µg/ml)	17,4 µg/ml
800 µl	+ 200 µl Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin (88 µg/ml/ 100 µg/ml)	17,6 µg/ml/ 20 µg/ml

Standards

Zur Kalibrierung der analytischen Serien werden durch Verdünnung der Stammlösungen II mit Poolserum Standards hergestellt. Dazu werden drei Standards mit einer niedrigen (Standard L = Std L), einer mittleren (Standard M = Std M) und einer hohen (Standard H = Std H) Konzentration aller Wirkstoffe hergestellt, da zur Erstellung der Kalibriergeraden drei Punkte erforderlich sind.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Die Herstellung der Standards ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken.

Die Genauigkeit der neu hergestellten Standards wird durch Gegenmessung mit alten Standards überprüft.

Herstellung von 1 ml Standard

Vorgehensweise:


Man beschriftet drei 1,5 ml Cups mit L, M und H und dem Datum.

Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	983 µl	885 µl	720 µl
Stammlösung II			
Aripiprazol/ Dehydroaripiprazol (10 µg/ml/ 10 µg/ml)	+ 5 µl	+ 20 µl	+ 60 µl
Citalopram/ Desmethylcitalopram (4 µg/ml/ 4,45 µg/ml)	+ 2 µl	+ 20 µl	+ 40 µl
Lamotrigin (200 µg/ml)	+ 2,5 µl	+ 25 µl	+ 75 µl
Quetiapin (17,4 µg/ml)	+ 2,5 µl	+ 40 µl	+ 80 µl
Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin (17,6 µg/ml/ 20 µg/ml)	+ 5 µl	+ 10 µl	+ 25 µl

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Herstellung von 20 ml Standard

Die größere Menge Standard wird hergestellt, wenn ein Teil der Proben als Vorrat für spätere Messungen eingefroren werden soll (-20°C, Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy).

Vorgehensweise:


Man beschriftet drei 50 ml Tubes mit L, M und H und dem Datum.

Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	19660 µl	17700 µl	14400 µl
Stammlösung II			
Aripiprazol/ Dehydroaripiprazol (10 µg/ml/ 10 µg/ml)	+ 100 µl	+ 400 µl	+ 1200 µl
Citalopram/ Desmethylcitalopram (4 µg/ml/ 4,45 µg/ml)	+ 40 µl	+ 400 µl	+ 800 µl
Lamotrigin (200 µg/ml)	+ 50 µl	+ 500 µl	+ 1500 µl
Quetiapin (17,4 µg/ml)	+ 50 µl	+ 800 µl	+ 1600 µl
Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin (17,6 µg/ml/ 20 µg/ml)	+ 100 µl	+ 200 µl	+ 500 µl

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Man verteilt die drei verschiedenen 20 ml Standards zu je 700 µl in 1,5 ml Cups und friert sie ein, wobei man sie eindeutig mit Std L, Std M bzw. Std H, dem Volumen 700 µl, der Methode TDM 1a und dem Datum beschriftet oder mit entsprechenden Etiketten beklebt.

Endkonzentrationen der Wirkstoffe in den hergestellten Standards

	Standard L	Standard M	Standard H
Aripiprazol/ Dehydroaripiprazol	50 ng/ml/ 50 ng/ml	200 ng/ml/ 200 ng/ml	600 ng/ml/ 600 ng/ml
Citalopram/ Desmethylcitalopram	8 ng/ml/ 8,9 ng/ml	80 ng/ml/ 89 ng/ml	160 ng/ml/ 178 ng/ml
Lamotrigin	500 ng/ml	5000 ng/ml	15000 ng/ml
Quetiapin	43,5 ng/ml	696 ng/ml	1392 ng/ml
Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin	88 ng/ml/ 100 ng/ml	176 ng/ml/ 200 ng/ml	440 ng/ml/ 500 ng/ml


Analysenvorbereitungen

Vorbereitung der Patientenproben

Alle Patientenproben befinden sich entsprechend dem Analyseverfahren geordnet im Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy). Man wählt aus dem Monovettenständer „TDM 1a“ die mit Citalopram beklebten Patientenproben aus.

700 µl Serum werden aus diesen Monovetten entnommen und jeweils in ein 1,5 ml Cup gegeben. Die Cups werden von eins an fortlaufend durchnummeriert, wobei man diese Nummer zusätzlich zu der Probennummer auf die Etikette der Monovette mit wasserfestem Filzstift schreibt. Die Cups werden bei 13000 U/min 3 min in der

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Tischzentrifuge Biofuge pico zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Von dem zentrifugierten Serum der Proben wird 600 µl klarer Überstand in ein der Probe zugeordnetes Vial (1,5 ml) pipettiert. Die Vials verschließt man mit einem geschlitzten blauen Deckel.

Vorbereitung der Standards

Verwendet man eingefrorene Standards, müssen diese zum Auftauen mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.

Von den drei Standards L, M und H werden jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial gegeben und mit einem geschlitzten blauen Deckel verschlossen.


Vorbereitung der Kontrollen

Zur internen Qualitätssicherung werden zwei Kontrollen (Kontrolle Level 1 und Level 2) von UTAK mitanalysiert.

Normalerweise befinden sich die Kontrolllösungen im Kühlschrank. Man entnimmt aus dem jeweiligen Fläschchen je 600 µl und gibt es in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml), das man mit einem geschlitzten blauen Deckel verschließt.

Ist der Vorrat an Kontrolllösungen aufgebraucht, muss neue hergestellt werden. Dazu gibt man in beide Fläschchen des Herstellers jeweils 5 ml H₂O demin., wartet bis sich das gefriergetrocknete Pulver homogen gelöst hat und mischt es gut durch. Man gibt jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) und verschließt es mit

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

einem geschlitzten blauen Deckel. Die restliche Lösung wird in den Fläschchen belassen und im Kühlschrank bei 4-8°C dunkel verwahrt.

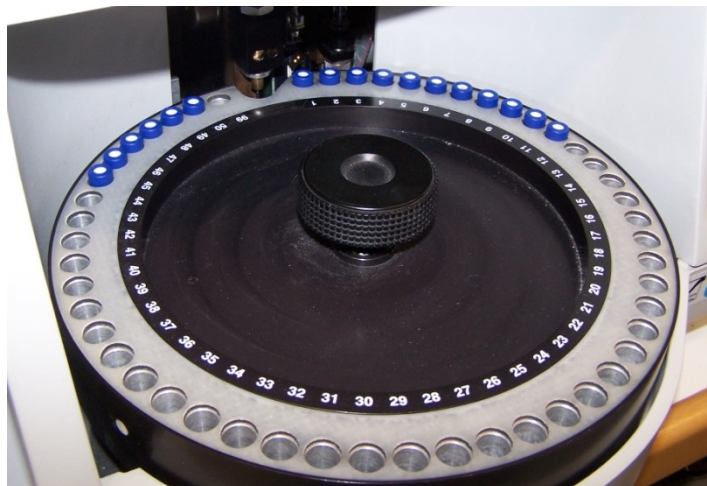
Vorbereitung der Spüllösung für die Nadel des Injectors

Als Spüllösung für die Nadel des Injectors verwendet man den Vorreinigungssäulen-Eluenten. Sechs Vials (1,5 ml) wurden im Zuge der Herstellung der Eluenten bereits mit dem Vorreinigungssäulen-Eluenten befüllt und stehen am HPLC-3-Arbeitsplatz zur Verfügung.


Vorbereitung der HPLC Geräte

Die wie oben beschrieben vorbereiteten Vials werden in einer festgelegten Reihenfolge in den Autosampler hineingestellt:

- 1 Standard L
- 2 Standard M
- 3 Standard H
- 4 Kontrolle Level 1
- 5 Kontrolle Level 2
- 6 Patientenprobe 1
- 7 Patientenprobe 2
- usw.
- 45-50 Vials mit Spüeluent



Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009


Durchführung der Messung

Für folgende Schritte ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Desweiteren steht ein Handbuch für die Chromeleon-Software zur Verfügung (Raum 8, HPLC Psy).

- alle Geräte des HPLC-3-Arbeitsplatzes (Pumpe, Autosampler, Detektor, Säulenofen) einschalten
- PC starten
- Chromeleonserver starten
- Programm „Chromeleon“ starten, Browser öffnet sich automatisch
- im Browser entsprechendes „Panel“ (Benutzeroberfläche) der jeweiligen Anlage auswählen, in diesem Fall „TDM 1_HPLC-3_Routine_2009“
- Geräte anwählen („connect“)
- Säulenofen TCC 100 auf 25°C einstellen
- Eluenten (Vorreinigungssäulen-Eluent und Analytischer Eluent) anwählen
- Flussrate von jeweils 1,0 ml/min für die Vorreinigungssäule und analytische Säule einstellen
- zurück in den Browser: alte (= Messung vom Vortag) als neue Sequenz (mit Datum der aktuellen Messung) unter entsprechenden Ordner speichern → gemessene Daten gehen auf „single“
- Probennummern eintragen, zugewiesenen Platz eintragen und entsprechendes Programm auswählen
- zwischen den Messungen der Proben wird mit dem Spüleluent für die analytische Säule gespült (im Programm bereits eingestellt)

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

- jede gemessene Probe geht von „single“ auf „finished“
- nach der letzten gemessenen Probe wird automatisch ein Wartungsprogramm gestartet

Auswertung und Befundung

- die gemessenen Konzentrationen werden in Form von „Peaks“ graphisch dargestellt, von der TA ausgewertet und die Werte (in ng/ml) ausgedruckt. Zum genaueren Verständnis der Kalibrierung und des Zustandekommens der Werte im Programm Chromeleon siehe Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC.
- die Werte und das Messdatum werden entsprechend der Probennummer in den offenen Befund in Konbest eingetragen und nach Ermessen der TA freigegeben (Kriterien festlegen!)
- die Werte werden durch einen Befunder (Arzt und/oder Apotheker) interpretiert und in Konbest schriftlich festgehalten. Der offene Befund ist nun abgeschlossen.
- der abgeschlossene Befund wird ausgedruckt und an den Einsender gefaxt

Wartung

Auch hier ist eine Einweisung durch eine TA nötig!


Spülen der Säulen

Erfolgt automatisch durch das Wartungsprogramm.

Eluentenerneuerung und Flaschenwechsel

Eluenten werden nicht recycelt und nach Bedarf neu hergestellt und in die jeweilige Laborflasche nachgefüllt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 1a)	Datum: 01.10.2009

Die Laborflaschen für die Eluenten werden nach spätestens vier Wochen ausgetauscht, wobei das Wechseldatum mit wasserfestem Filzstift auf der Laborflasche notiert wird.

Im Zuge dessen werden auch die Eluentenfilter gewechselt.

Die benutzten Laborflaschen werden gespült und können wieder verwendet werden

Säulen- und Säulenzubehörwechsel

Die analytische Säule wird nach Bedarf gewechselt, die analytische Vorsäule und die Vorreinigungssäule alle zwei Wochen und Dichtringe und Siebe jede Woche.

Die Wechseldaten werden in Chromeleon im Comment-Feld der jeweiligen Sequenz im Browser festgehalten.

Säulen, die länger als eine Woche nicht im Gebrauch sind, sollten im Kühlschrank (Raum 14, Geräte) gelagert werden.

Lampenwechsel


Die Lampe des UV-Detektors muss bei signifikantem Leistungsverlust, circa halbjährlich, gewechselt werden (Lampenleistung ist im Panel der HPLC ablesbar). Nach Einbau der neuen Lampe ist der Zähler auf null zu setzen, um die Brenndauer der Lampe ablesen zu können. Das Datum des Einbaus einer neuen Lampe ist auf einem Aufkleber auf dem Gehäuse des UV-Detektors zu vermerken.

Dokumentation der Wartungsarbeiten

Alle Wartungsarbeiten, unabhängig davon ob sie regelmäßig nach oben angegebenen Wechselrhythmen oder außer der Reihe erfolgen, sind im „Wartung- und Service“-Ordner (Raum 8, HPLC Psy) und digital auf dem HPLC-Laufwerk unter „Serviceberichte“ für jede HPLC-Anlage zu hinterlegen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.2.2.2 Konzentrationsbestimmung von Citalopram mittels TDM 2-Verfahren

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Konzentrationsbestimmung von Citalopram

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK), in der Fassung vom 23. November 2007 [Deutsches Ärzteblatt, 105 (7), A341-A355] gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: Marlen Fuchs und Sophia Lindner

Gültig ab: 01.10.2009


Ersetzt die Fassung vom: -----

Anlagen:

- Verfahrensanweisung Abfallentsorgung
- Verfahrensanweisung Blutabnahme
- Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC
- Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme
- Verfahrensanweisung Pipettieren
- Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum

Verteiler: Gruppe: Labor klinische Pharmakologie

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Vorsichtsmaßnahmen: Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösen Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Methode: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) 2

Untersuchungsmaterial: Serum

Blutabnahme: siehe Verfahrensanweisung Blutabnahme


Probenannahme: siehe Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

Probenlagerung: dunkel, 4-8°C (Kühlschrank)

Probenhaltbarkeit: gekühlt (4-8°C), bis zu einer Woche
eingefroren (-20°C), bis zu drei Monate

Analyse - Arbeitsplatz: HPLC-3-Arbeitsplatz, Raum 8, HPLC Psy,
Forschungsbau H3

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Geräte


Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-3)

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
HPLC-Pumpe: P680, DGP	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Säulenofen: TCC 100, mit Elektronischen 6- Port-Schaltventil (Electronic Valva Actuator)	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Autosampler: Gina 50T (Probengeber)	39912	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Detektor: DAD PDA 100	41266	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Degaser: Solvent Rack SOR 100	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
PC zur Datenaufnah- me; Integration durch Chromleon 6.80 (Dionex)	55954	Dell, Frankfurt/ Main	Raum 8, HPLC Psy

weitere Laborgeräte

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
Kühlschrank (4-8°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Gefrierschrank (-20°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Kühlschrank (4-8°C), Liebherr profi line	1405240 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
Gefrierschrank (-20°C), Liebherr comfort	1405241 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009


pH-Meter: Basic Meter, PB-20	41563	Sartorius AG, Göttingen	Raum 6, Labor Psy
Ultraschallbad: Sonorex Super RK 106	28948	Bandelin electronic, Berlin	Raum 5, Labor Psy
Analysen-Waage: AC121S	28593	Sartorius AG, Göttingen	Raum 8, HPLC Psy
Oberschalen-Waage 1219MP	28594	Sartorius AG, Göttingen	Raum 5, Labor Psy
Magnetrührer: Ikamag Reo	35475	Jahnke & Kunkel GmbH & Co.KG, Staufen	Raum 6, Labor Psy
Rührfisch	Katalog: S. 442.52	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
magnetische Angel	Katalog: S. 442.58	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Milli-Q-System A10 Gradient (Millipore)	45888	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte
Tischzentrifuge: Megafuge 2.0 R, gekühlt	29036	Heraeus, Osterode	Raum 6, Labor Psy
Tischzentrifuge: Biofuge pico, ungekühlt	35437	Heraeus, Osterode	Raum 5, Labor Psy
Monovettenständer (= Reagenzglasständer 4x12)	Katalog: 212-6480	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy

Pipettierhilfen

Zur Bedienung der verschiedenen Pipetten siehe Verfahrensweisung Pipettieren!

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
1-10 ml Pipette (türkis), Research	2680053	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500-2500 µl Pipette (rot), Reference	376696	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

1000 µl Pipette (blau), Reference	277662	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500 µl Pipette (blau), Reference	253014	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
200 µl Pipette (blau), Reference	386846	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100-1000 µl Pipette (blau), Reference	310753	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100 µl Pipette (gelb), Reference	265661	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 µl Pipette (gelb), Reference	280901	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
20 µl Pipette (gelb), Reference	281611, 081121	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10 µl Pipette (gelb), Reference	274144	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10-100 µl Pipette (gelb), Reference	299646, 1198355	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
2-20 µl Pipette (hellgrau), Reference	4109984	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 ml Adapter (dunkelgrau)	4980	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Dispensette III (10-100 ml)	01X7469, 10V0275, 05G73352	Brand GmbH, Wertheim	Raum 6, Labor Psy

Glaswaren

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Messkolben NS 29/32 (2000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-2735	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Messkolben NS 24/29 (1000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5072	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Messkolben NS 12/21 (25 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5063	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Becherglas (100 ml)	213-1122	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Laborflasche (500 ml)	215-1536	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (1000 ml)	215-1537	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (2000 ml)	215-1538	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy

Verbrauchsmaterial

Säulen


Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
RAM- Vorreinigungssäule: LiChrocart 25-4 LiChrospher RP-4 ADS, 25 µm	1.50208.0001	Merck KGaA, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Analysensäule: Betasil C6, 5 µm, 250 x 4,6mm	MZ-Analysentechnik, Mainz 70305-254630	Thermo Fisher Scientific, England	Raum 8, HPLC Psy

Die oben genannten Säulen müssen entsprechend der Herstellerangaben in die HPLC-3-Anlage eingebaut werden. Dazu ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Säulenzubehör

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Dichtringe und Siebe (In-Line Filter)	FK 7340	RECIPE GmbH, München	Raum 8, HPLC Psy


Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Sonstiges

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Eluentenfilter	6000.0041	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
weiße Pipettenspitze (1-10 ml)	0030 000.765	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
weiße Pipettenspitze (500-2500 µl)	0030 000.951	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
blaue Pipettenspitze (50-1000 µl)	0030 000.919	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
gelbe Pipettenspitze (2-200 µl)	0030 000.870	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
graue Pipettenspitze (0,5-20 µl)	0030 000.854	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Combitip (50 ml)	0030 069.277	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Glasgefäß mit Schraubgewinde = Vial braun (1,5 ml)	70 2284	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
geschlitzter blauer Deckel für Vial braun (1,5 ml)	70 22 88.1	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (50 ml)	62.559	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy
Wägeschiffchen (Aluminum weighing boat)	W1126-100EA	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkir- chen/Steinheim	Raum 8, HPLC Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel Belgien	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Handschuhe, PFE-Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy


Reagenzien

Schlüssel für den Glasschrank hängt an beschrifteten Hacken, Raum 6, Labor Psy

Pharmaka

Bezeichnung	Bestellnummer/ Produkt-ID	Hersteller	Raum
Amisulprid (freie Base)	A2729	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Citalopram (Hydrobromid)	C7861	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Desmethylcitalopram (Hydrochlorid)	LU-11-109-C	Lundbeck A/S, Copenhagen Dänemark	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Mirtazapin (freie Base)	M0443	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Quetiapin (Hemifumerat)	-----	Astra Zeneca, Wedel	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Venlafaxin (Hydrochlorid)	V-7264	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
o-Desmethylvenlafaxin (freie Base)	WY-45 233	Wyeth	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Kontrolle Level 1	Bestellung über Invicon diagnostic concepts GmbH	UTAK Laboratories Inc., Valencia USA	Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy
Kontrolle Level 2	Bestellung über Invicon diagnostic concepts GmbH	UTAK Laboratories Inc., Valencia USA	Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Lösungsmittel

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Acetonitril (LiChrosolv)	1.00030.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
Ethanol (LiChrosolv)	1.11727.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
2-Propanol (LiChrosolv)	1.01040.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
H ₂ O demin. > 5 ppb TOC	-----	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte

weitere Chemikalien


Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Ammoniumformiat	17843-50G	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Ameisensäure (98-100%)	1.00264.100	Merck KGaA, Darmstadt	Gefahrstoffschrack, Raum 6, Labor Psy
Natronlauge	1.09137.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy

Poolserum

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Poolserum	-----	Routinelabor BZK Regensburg	Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy

Zur Vorreinigung des Poolserums siehe Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Anmerkung:

Vor der Herstellung des analytischen Eluenten muss geprüft werden, ob das pH-Meter exakt eingestellt ist bzw. neu kalibriert werden muss (siehe Betriebsanleitung des Herstellers im Ordner „Geräte A-Q, Betriebsanleitungen“ unter P, Raum 1, Büro).

Herstellung:

Zuerst wird der Ammoniumformiatpuffer hergestellt.

Es werden 2,52 g Ammoniumformiat mit der Oberschalen-Waage abgewogen, in einen 2000 ml Messkolben gegeben und mit H₂O demin. bis knapp unterhalb der 2000 ml Markierung aufgefüllt.


Man stellt den Kolben auf den Magnetrührer, gibt einen Rührfisch hinein und stellt eine mittlere Rührgeschwindigkeit ein. Zur Einstellung des pH-Wertes auf 3,0 werden circa 6,8 ml Ameisensäure dazu gegeben und mit Hilfe des pH-Meters der pH-Wert des Eluenten gemessen. Falls der pH-Wert zu hoch ist, legt man Ameisensäure in µl-Schritten nach. Ist er zu niedrig, kann mit Natronlauge (im Abzug) in µl-Schritten ausgeglichen werden.

Danach erfolgt die Herstellung des analytischen Eluenten.

Unter dem Abzug (Raum 6) werden in einen 1000 ml Messkolben circa 100 ml des zuvor hergestellten Ammoniumformiatpuffer vorgelegt und aus der entsprechenden Flasche mit Hilfe der Dispensette 300 ml Acetonitril hinein gegeben. Der Messkolben wird mit dem Ammoniumformiatpuffer bis knapp unterhalb der 1000 ml Markierung aufgefüllt.

Anschließend wird der offene Kolben zum Entgasen für 3 min in das Ultraschallbad gestellt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Stammlösungen

Da mehrere Substanzen (Amisulprid, Citalopram mit Metabolit Desmethylcitalopram, Mirtazapin, Quetiapin und Venlafaxin mit Metabolit o-Desmethylvenlafaxin) gleichzeitig mit dem TDM 2-Verfahren untersucht werden können, müssen Stammlösungen für all diese Substanzen hergestellt werden.

Die Herstellung der Stammlösungen ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken. Die Stammlösungen sind zu kennzeichnen mit Substanznamen, Datum der Herstellung und Konzentration.

Abkürzungsdefinition:

m: Masse in mg bzw. µg bzw. ng

M: Molare Masse in g/mol bzw. mg/mmol

V: Volumen in ml bzw. µl


c_g: Massenkonzentration in mg/ml bzw. µg/ml

KF: Korrekturfaktor: Umrechnungsfaktor für Salz des Wirkstoffs in freie Base des Wirkstoffs;

bei freier Base = 1, bei Salz ≠ 1 (siehe Berechnungen)

Die Molaren Massen wurden den Datenblättern der Herstellerfirmen entnommen (Ordner „Reinsubstanzen A-Z“, Raum 1, Büro) bzw. mit Hilfe der Summenformel berechnet.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Amisulprid – Stammlösung I

Amisulprid liegt als freie Base vor.

Herstellung:

2,5 mg Amisulprid in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Amisulprid (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Amisulprid (freie Base)}} = 369,48 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$


$c_{\beta} = m/V \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Amisulprid (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Citalopram und Desmethylocitalopram – Stammlösung I

Citalopram liegt als Salz (Hydrobromid) vor, Desmethylocitalopram liegt als Salz (Hydrochlorid) vor und ist der Metabolit von Citalopram.

Für die Muttersubstanz Citalopram und ihren Metaboliten Desmethylocitalopram wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Herstellung:

2,5 mg Citalopram und 2,5 mg Desmethylcitalopram in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Citalopram (Hydrobromid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Citalopram (Hydrobromid)}} = 405,30 \text{ mg/mmol}$

$M_{\text{Citalopram (freie Base)}} = 324,39 \text{ mg/mmol}$

$KF = M_{\text{Citalopram (freie Base)}} / M_{\text{Citalopram (Hydrobromid)}}$
 $= 324,39 \text{ mg/mmol} / 405,30 \text{ mg/mmol} = 0,80$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Citalopram (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,80 = 80 \text{ } \mu\text{g/ml}$

$m_{\text{Desmethylcitalopram (Hydrochlorid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$


$M_{\text{Desmethylcitalopram (Hydrochlorid)}} = 346,83 \text{ mg/mmol}$

$M_{\text{Desmethylcitalopram (freie Base)}} = 310,37 \text{ mg/mmol}$

$KF = M_{\text{Desmethylcitalopram (freie Base)}} / M_{\text{Desmethylcitalopram (Hydrochlorid)}}$
 $= 310,37 \text{ mg/mmol} / 346,83 \text{ mg/mmol} = 0,89$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Desmethylcitalopram (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,89 = 89 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Mirtazapin – Stammlösung I

Mirtazapin liegt als freie Base vor.

Herstellung:

2,5 mg Mirtazapin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration:

$m_{\text{Mirtazapin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Mirtazapin (freie Base)}} = 265,35 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Mirtazapin (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ µg/ml}$


Quetiapin – Stammlösung I

Quetiapin liegt als Salz (Hemifumerat) vor.

Herstellung:

2,5 mg Quetiapin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Quetiapin (Hemifumerat) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Quetiapin (Hemifumerat)}} = 441,60 \text{ mg/mmol}$

$M_{\text{Quetiapin (freie Base)}} = 383,56 \text{ mg/mmol}$

$KF = M_{\text{Quetiapin (freie Base)}} / M_{\text{Quetiapin (Hemifumerat)}}$
 $= 383,56 \text{ mg/mmol} / 441,60 \text{ mg/mmol} = 0,87$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Quetiapin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,87 = 87 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Venlafaxin und o-Desmethylvenlafaxin – Stammlösung I


Venlafaxin liegt als Salz (Hydrochlorid) vor, o-Desmethylvenlafaxin liegt als freie Base vor und ist der Metabolit von Venlafaxin.

Für die Muttersubstanz Venlafaxin und ihren Metaboliten o-Desmethylvenlafaxin wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Herstellung:

2,5 mg Venlafaxin und 2,5 mg o-Desmethylvenlafaxin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Venlafaxin (Hydrochlorid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Venlafaxin (Hydrochlorid)}} = 313,86 \text{ mg/mmol}$

$M_{\text{Venlafaxin (freie Base)}} = 277,40 \text{ mg/mmol}$

$KF = M_{\text{Venlafaxin (freie Base)}} / M_{\text{Venlafaxin (Hydrochlorid)}}$
 $= 277,40 \text{ mg/mmol} / 313,86 \text{ mg/mmol} = 0,88$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Venlafaxin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,88 = 88 \text{ } \mu\text{g/ml}$

$m_{\text{o-Desmethylvenlafaxin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{o-Desmethylvenlafaxin (freie Base)}} = 263,37 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$


$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ o-Desmethylvenlafaxin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Die Anteile an Stammlösungen I, die nicht für den weiteren Verlauf benötigt werden, können in 1,5 ml Cups zu je 1 ml aliquotiert eingefroren werden (-20°C, Gefrierschrank, Raum 14, Geräte). Die Cups müssen mit Substanznamen, Konzentration und Datum eindeutig beschriftet werden.

Herstellung der Stammlösungen II

Durch die Verdünnung der Stammlösungen I, wie im Schema unten aufgeführt, erhält man die Stammlösungen II.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Fünf Cups werden mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es werden 900 µl bzw. 800 µl H₂O demin. in die Cups vorgelegt und 100 µl bzw. 200 µl der jeweiligen Stammlösung I dazugegeben.

H ₂ O demin.	Stammlösung I	neue Konzentration (Stammlösung II)
800 µl	+ 200 µl Amisulprid (100 µg/ml)	20 µg/ml
900 µl	+ 100 µl Citalopram/ Desmethylcitalopram (80 µg/ml / 89 µg/ml)	8 µg/ml / 8,9 µg/ml
900 µl	+ 100 µl Mirtazapin (100 µg/ml)	10 µg/ml
800 µl	+ 200 µl Quetiapin (87 µg/ml)	17,4 µg/ml
800 µl	+ 200 µl Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin (88 µg/ml / 100 µg/ml)	17,6 µg/ml / 20 µg/ml

Rechenbeispiel mit Mirtazapin:

$$\Delta V_{\text{Mirtazapin Stammlösung I}} = 100 \mu\text{l}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O demin.}} = 900 \mu\text{l}$$

$$\rightarrow V_{\text{gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_B = m/V \rightarrow m = c_B \times V$$

$$c_B \text{ Mirtazapin Stammlösung I} = 100 \mu\text{g/ml}; V_{\text{Citalopram Stammlösung I}} = 100 \mu\text{l}$$


$$m_{\text{Mirtazapin Stammlösung I}} = 100 \mu\text{g/ml} \times 100 \mu\text{l} = 10 \mu\text{g}$$

$$c_B = m/V$$

$$m_{\text{Mirtazapin Stammlösung I}} = 10 \mu\text{g}, V_{\text{gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_B \text{ Mirtazapin Stammlösung II} = 10 \mu\text{g} / 1 \text{ ml} = 10 \mu\text{g/ml}$$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Standards

Zur Kalibrierung der analytischen Serien werden durch Verdünnung der Stammlösungen II mit Poolserum Standards hergestellt. Dazu werden drei Standards mit einer niedrigen (Standard L = Std L), einer mittleren (Standard M = Std M) und einer hohen (Standard H = Std H) Konzentration aller Wirkstoffe hergestellt, da zur Erstellung der Kalibriergeraden drei Punkte erforderlich sind.

Die Herstellung der Standards ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken.

Die Genauigkeit der neu hergestellten Standards wird durch Gegenmessung mit alten Standards überprüft.


Herstellung von 1 ml Standard

Vorgehensweise:

Man beschriftet drei 1,5 ml Cups mit L, M und H und dem Datum.

Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	988 µl	925 µl	840 µl
Stammlösung II			
Amisulprid (20 µg/ml)	+ 2,5 µl	+ 10 µl	+ 25 µl
Citalopram/ Desmethylocitalopram (8 µg/ml / 8,9 µg/ml)	+ 1 µl	+ 10 µl	+ 20 µl
Mirtazapin (10 µg/ml)	+ 1 µl	+ 5 µl	+ 10 µl
Quetiapin (17,4 µg/ml)	+ 2,5 µl	+ 40 µl	+ 80 µl
Venlafaxin/ o-Desmethylenlafaxin (17,6 µg/ml / 20 µg/ml)	+ 5 µl	+ 10 µl	+ 25 µl

Herstellung von 20 ml Standard


Die größere Menge Standard wird hergestellt, wenn ein Teil der Proben als Vorrat für spätere Messungen eingefroren werden soll (-20°C, Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy).

Vorgehensweise:

Man beschriftet drei 50 ml Tubes mit L, M und H und dem Datum.

Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Pipettierschema:


	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	19760 µl	18500 µl	16800 µl
Stammlösung II			
Amisulprid (20 µg/ml)	+ 50 µl	+ 200 µl	+ 500 µl
Citalopram/ Desmethylocitalopram (8 µg/ml / 8,9 µg/ml)	+ 20 µl	+ 200 µl	+ 400 µl
Mirtazapin (10 µg/ml)	+ 20 µl	+ 100 µl	+ 200 µl
Quetiapin (17,4 µg/ml)	+ 50 µl	+ 800 µl	+ 1600 µl
Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin (17,6 µg/ml / 20 µg/ml)	+ 100 µl	+ 200 µl	+ 500 µl

Man verteilt die drei verschiedenen 20 ml Standards zu je 700 µl in 1,5 ml Cups und friert sie ein, wobei man sie eindeutig mit Std L, Std M bzw. Std H, dem Volumen 700 µl, der Methode TDM 2 und dem Datum beschriftet oder mit entsprechenden Etiketten beklebt.

Endkonzentrationen der Wirkstoffe in den hergestellten Standards

	Standard L	Standard M	Standard H
Amisulprid	50 ng/ml	200 ng/ml	500 ng/ml
Citalopram/ Desmethylocitalopram	8 ng/ml/ 8,9 ng/ml	80 ng/ml/ 89 ng/ml	160 ng/ml/ 178 ng/ml
Mirtazapin	10 ng/ml	50 ng/ml	100 ng/ml

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Quetiapin	43,5 ng/ml	696 ng/ml	1392 ng/ml
Venlafaxin/ o-Desmethylvenlafaxin	88 ng/ml/ 100 ng/ml	176 ng/ml/ 200 ng/ml	440 ng/ml/ 500 ng/ml

Analysenvorbereitungen

Vorbereitung der Patientenproben

Alle Patientenproben befinden sich entsprechend dem Analyseverfahren geordnet im Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy). Man wählt aus dem Monovettenständer „TDM 2“ die mit Amisulprid beklebten Patientenproben aus.


700 µl Serum werden aus diesen Monovetten entnommen und jeweils in ein 1,5 ml Cup gegeben. Die Cups werden von eins an fortlaufend durchnummeriert, wobei man diese Nummer zusätzlich zu der Probennummer auf die Etikette der Monovette mit wasserfestem Filzstift schreibt. Die Cups werden bei 13000 U/min 3 min in der Tischzentrifuge Biofuge pico zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Von dem zentrifugierten Serum der Proben wird 600 µl klarer Überstand in ein der Probe zugeordnetes Vial (1,5 ml) pipettiert. Die Vials verschließt man mit einem blauen geschlitzten Deckel.

Vorbereitung der Standards

Verwendet man eingefrorene Standards, müssen diese zum Auftauen mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Von den drei Standards L, M und H werden jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) gegeben und mit einem blauen geschlitzten Deckel verschlossen.

Vorbereitung der Kontrollen

Zur internen Qualitätssicherung werden zwei Kontrollen (Kontrolle Level 1 und Level 2) von UTAK mitanalysiert.


Normalerweise befinden sich die Kontrolllösungen im Kühlschrank. Man entnimmt aus dem jeweiligen Fläschchen je 600 µl und gibt es in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml), das man mit einem blauen geschlitzten Deckel verschließt.

Ist der Vorrat an Kontrolllösungen aufgebraucht, muss neue hergestellt werden. Dazu gibt man in beide Fläschchen des Herstellers jeweils 5 ml H₂O demin., wartet bis sich das gefriergetrocknete Pulver homogen gelöst hat und mischt es gut durch. Man gibt jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) und verschließt es mit einem blauen geschlitzten Deckel. Die restliche Lösung wird in den Fläschchen belassen und im Kühlschrank bei 4-8°C dunkel verwahrt.

Vorbereitung der Spüllösung für die Nadel des Injectors

Als Spüllösung für die Nadel des Injectors verwendet man den Vorreinigungssäulen-Eluenten. Sechs Vials (1,5 ml) wurden im Zuge der Herstellung der Eluenten bereits mit dem Vorreinigungssäulen-Eluenten befüllt und stehen am HPLC-3-Arbeitsplatz zur Verfügung.

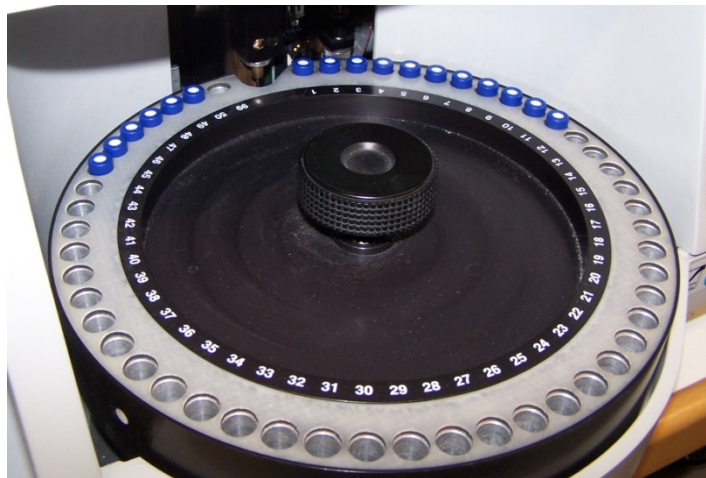
Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Vorbereitung der HPLC Geräte

Die wie oben beschrieben vorbereiteten Vials werden in einer festgelegten Reihenfolge in den Autosampler hineingestellt:

- 1 Standard L
- 2 Standard M
- 3 Standard H
- 4 Kontrolle Level 1
- 5 Kontrolle Level 2
- 6 Patientenprobe 1
- 7 Patientenprobe 2
- usw.
- 45-50 Vials mit Spüeluent




Durchführung der Messung

Für folgende Schritte ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Desweiteren steht ein Handbuch für die Chromeleon-Software zur Verfügung (Raum 8, HPLC Psy).

- alle Geräte des HPLC-3-Arbeitsplatzes (Pumpe, Autosampler, Detektor, Säulenofen) einschalten
- PC starten
- Chromeleonserver starten
- Programm „Chromeleon“ starten, Browser öffnet sich automatisch
- im Browser entsprechendes „Panel“ (Benutzeroberfläche) der jeweiligen Anlage auswählen, in diesem Fall „TDM 2_HPLC-3_Routine_2009“

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

- Geräte anwählen („connect“)
- Säulenofen TCC 100 auf 30°C einstellen
- Eluenten (Vorreinigungssäulen-Eluent und Analytischer Eluent) anwählen
- Flussrate von jeweils 0,8 ml/min für die Vorreinigungssäule und analytische Säule einstellen
- zurück in den Browser: alte (= Messung vom Vortag) als neue Sequenz (mit Datum der aktuellen Messung) unter entsprechenden Ordner speichern → gemessene Daten gehen auf „single“
- Probennummern eintragen, zugewiesenen Platz eintragen und entsprechendes Programm auswählen
- zwischen den Messungen der Proben wird mit dem Spüleluent für die analytische Säule gespült (im Programm bereits eingestellt)
- jede gemessene Probe geht von „single“ auf „finished“
- nach der letzten gemessenen Probe wird automatisch ein Wartungsprogramm gestartet

Auswertung und Befundung

- die gemessenen Konzentrationen werden in Form von „Peaks“ graphisch dargestellt, von der TA ausgewertet und die Werte (in ng/ml) ausgedruckt. Zum genaueren Verständnis der Kalibrierung und des Zustandekommens der Werte im Programm Chromeleon siehe Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC.
- die Werte und das Messdatum werden entsprechend der Probennummer in den offenen Befund in Konbest eingetragen und nach Ermessen der TA freigegeben (Kriterien festlegen!)

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

- die Werte werden durch einen Befunder (Arzt und/oder Apotheker) interpretiert und in Konbest schriftlich festgehalten. Der offene Befund ist nun abgeschlossen.
- der abgeschlossene Befund wird ausgedruckt und an den Einsender gefaxt

Wartung

Auch hier ist eine Einweisung durch eine TA nötig!

Spülen der Säulen

Erfolgt automatisch durch das Wartungsprogramm.

Eluentenerneuerung und Flaschenwechsel

Eluenten werden nicht recycelt und nach Bedarf neu hergestellt und in die jeweilige Laborflasche nachgefüllt.

Die Laborflaschen für die Eluenten werden nach spätestens vier Wochen ausgetauscht, wobei das Wechseldatum mit wasserfestem Filzstift auf der Laborflasche notiert wird.

Im Zuge dessen werden auch die Eluentenfilter gewechselt.


Die benutzten Laborflaschen werden gespült und können wieder verwendet werden.

Säulen- und Säulenzubehörwechsel

Die analytische Säule wird nach Bedarf gewechselt, die RAM-Vorreinigungssäule circa alle vier Monate und Dichtringe und Siebe jede Woche.

Die Wechseldaten werden in Chromeleon im Comment-Feld der jeweiligen Sequenz im Browser festgehalten.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Citalopram (TDM 2)	Datum: 01.10.2009

Säulen, die länger als eine Woche nicht im Gebrauch sind, sollten im Kühlschrank (Raum 14, Geräte) gelagert werden.

Lampenwechsel

Die Lampe des UV-Detektors muss bei signifikantem Leistungsverlust, circa halbjährlich, gewechselt werden (Lampenleistung ist im Panel der HPLC ablesbar). Nach Einbau der neuen Lampe ist der Zähler auf null zu setzen, um die Brenndauer der Lampe ablesen zu können. Das Datum des Einbaus einer neuen Lampe ist auf einem Aufkleber auf dem Gehäuse des UV-Detektors zu vermerken.

Dokumentation der Wartungsarbeiten

Alle Wartungsarbeiten, unabhängig davon ob sie regelmäßig nach oben angegebenen Wechselrhythmen oder außer der Reihe erfolgen, sind im „Wartung- und Service“-Ordner (Raum 8, HPLC Psy) und digital auf dem HPLC-Laufwerk unter „Serviceberichte“ für jede HPLC-Anlage zu hinterlegen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.2.3 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Clomipramin

Für die Konzentrationsbestimmung von Clomipramin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Clomipramin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.


3.2.4 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Desipramin

Für die Konzentrationsbestimmung von Desipramin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Desipramin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.5 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Doxepin

Für die Konzentrationsbestimmung von Doxepin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Doxepin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.6 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Duloxetin

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Konzentrationsbestimmung von Duloxetin

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK), in der Fassung vom 23. November 2007 [Deutsches Ärzteblatt, 105 (7), A341-A355] gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: Marlen Fuchs und Sophia Lindner

Gültig ab: 01.10.2009


Ersetzt die Fassung vom: -----

Anlagen:

- Verfahrensanweisung Abfallentsorgung
- Verfahrensanweisung Blutabnahme
- Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC
- Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme
- Verfahrensanweisung Pipettieren
- Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum

Verteiler: Gruppe: Labor klinische Pharmakologie

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Vorsichtsmaßnahmen: Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösen Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Methode: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) 3a

Untersuchungsmaterial: Serum

Blutabnahme: siehe Verfahrensanweisung Blutabnahme


Probenannahme: siehe Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

Probenlagerung: dunkel, 4-8°C (Kühlschrank)

Probenhaltbarkeit: gekühlt (4-8°C), bis zu einer Woche
eingefroren (-20°C), bis zu drei Monate

Analyse - Arbeitsplatz: HPLC-6-Arbeitsplatz, Raum 8, HPLC Psy,
Forschungsbau H3

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Geräte


Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-6)

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
HPLC-Pumpe: P680, DGP	50970	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Säulenofen: TCC 100, mit Elektronischen 6- Port-Schaltventil (Electronic Valva Actuator)	Medbo 0366 00 2100	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Autosampler: UltiMate 3000 (Probengeber)	50985	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Detektor: UVD 170U	Medbo 0366 00 2200	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
PC zur Datenaufnahme; Integration durch Chromleon 6.80 (Dionex)	55954	Dell, Frankfurt/ Main	Raum 8, HPLC Psy

weitere Laborgeräte

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
Kühlschrank (4-8°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Gefrierschrank (-20°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Kühlschrank (4-8°C), Liebherr profi line	1405240 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
Gefrierschrank (-20°C), Liebherr comfort	1405241 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
pH-Meter: Basic Meter, PB-20	41563	Sartorius AG, Göttingen	Raum 6, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009


Ultraschallbad: Sonorex Super RK 106	28948	Bandelin electronic, Berlin	Raum 5, Labor Psy
Analysen-Waage: AC121S	28593	Sartorius AG, Göttingen	Raum 8, HPLC Psy
Magnetrührer: Ikamag Reo	35475	Jahnke & Kunkel GmbH & Co.KG, Staufen	Raum 6, Labor Psy
Rührfisch	Katalog: S. 442.52	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
magnetische Angel	Katalog: S. 442.58	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Milli-Q-System A10 Gradient (Millipore)	45888	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte
Tischzentrifuge: Megafuge 2.0 R, gekühlt	29036	Heraeus, Osterode	Raum 6, Labor Psy
Tischzentrifuge: Biofuge pico, ungekühlt	35437	Heraeus, Osterode	Raum 5, Labor Psy
Monovettenständer (= Reagenzglasständer 4x12)	Katalog: 212-6480	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy

Pipettierhilfen

Zur Bedienung der verschiedenen Pipetten siehe Verfahrensanweisung Pipettieren!

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
1-10 ml Pipette (türkis), Research	2680053	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500-2500 µl Pipette (rot), Reference	376696	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
1000 µl Pipette (blau), Reference	277662	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500 µl Pipette (blau), Reference	253014	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

200 µl Pipette (blau), Reference	386846	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100-1000 µl Pipette (blau), Reference	310753	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100 µl Pipette (gelb), Reference	265661	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 µl Pipette (gelb), Reference	280901	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
20 µl Pipette (gelb), Reference	281611, 081121	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10 µl Pipette (gelb), Reference	274144	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10-100 µl Pipette (gelb), Reference	299646, 1198355	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
2-20 µl Pipette (hellgrau), Reference	4109984	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 ml Adapter (dunkelgrau)	4980	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Dispensette III (10-100 ml)	01X7469, 10V0275, 05G73352	Brand GmbH, Wertheim	Raum 6, Labor Psy

Glaswaren

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Messkolben NS 29/32 (2000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-2735	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Messkolben NS 24/29 (1000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5072	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Messkolben NS 12/21 (25 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5063	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Becherglas (100 ml)	213-1122	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Laborflasche (500 ml)	215-1536	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (1000 ml)	215-1537	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (2000 ml)	215-1538	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy

Verbrauchsmaterial

Säulen


Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
RAM- Vorreinigungssäule: LiChrocart 25-4 LiChrospher RP-4 ADS, 25 µm	1.50208.0001	Merck KGaA, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Analysen-Vorsäule: PerfectSil 120 ODS-L 5µm 10 x 4,6mm	VK.10.4,6.1680	MZ-Analysentechnik, Mainz	Raum 8, HPLC Psy
Analysensäule: PerfectSil 120 ODS-L 5µm 250 x 4,6mm	250.4,6.1680.N	MZ-Analysentechnik, Mainz	Raum 8, HPLC Psy

Die oben genannten Säulen müssen entsprechend der Herstellerangaben in die HPLC-6-Anlage eingebaut werden. Dazu ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Säulenzubehör

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Dichtringe und Siebe (In-Line Filter)	FK 7340	RECIPE GmbH, München	Raum 8, HPLC Psy


Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Sonstiges

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Eluentenfilter	6000.0041	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
weiße Pipettenspitze (1-10 ml)	0030 000.765	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
weiße Pipettenspitze (500-2500 µl)	0030 000.951	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
blaue Pipettenspitze (50-1000 µl)	0030 000.919	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
gelbe Pipettenspitze (2-200 µl)	0030 000.870	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
graue Pipettenspitze (0,5-20 µl)	0030 000.854	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Combitip (50 ml)	0030 069.277	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Glasgefäß mit Schraubgewinde = Vial braun (1,5 ml)	70 2284	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
geschlitzter blauer Deckel für Vial braun (1,5 ml)	70 22 88.1	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
Glasgefäß mit Schraubgewinde = Vial (10 ml) mit geschlitztem Deckel	6820.0023	Dionex GmbH, Idstein	Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (50 ml)	62.559	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy
Wägeschiffchen (Aluminum weighing boat)	W1126-100EA	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkir- chen/Steinheim	Raum 8, HPLC Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel Belgien	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Handschuhe, PFE-Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE-Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy


Reagenzien

Schlüssel für den Glasschrank hängt an beschrifteten Hacken, Raum 6, Labor Psy

Pharmaka

Bezeichnung	Bestellnummer/ Produkt-ID	Hersteller	Raum
Clozapin (freie Base)	C6305	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Norclozapin (Clozapin N-Oxid) (freie Base)	C0832	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Duloxetin (Hydrochlorid)	246916	Lilly, Indianapolis USA	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Olanzapin (freie Base)	170222	Lilly, Indianapolis USA	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
N-Desmethyloanzapin (freie Base)	602601	Mark Chem. Labor, Worms	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Perazin (Bishydrogenmalonat)	-----	Altana Pharma AG, Konstanz	Kühlschrank, Raum 14, Geräte
Quetiapin (Hemifumerat)	-----	Astra Zeneca, Wedel	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Ziprasidon (Hydrochlorid)	88059-01	Pfizer, Karlsruhe	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Kontrolle Level 1	195-6609	BIO-RAD Laboratories GmbH, München	Raum 5, Labor Psy
Kontrolle Level 2	195-6611	BIO-RAD Laboratories GmbH, München	Raum 5, Labor Psy


Lösungsmittel

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Acetonitril (LiChrosolv)	1.00030.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
Ethanol (LiChrosolv)	1.11727.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
Methanol (LiChrosolv)	1.06007.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
2-Propanol (LiChrosolv)	1.01040.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
H ₂ O demin. > 5 ppb TOC	-----	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte

weitere Chemikalien

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Tetramethylethylen- diamin (TEMED) Reagent Plus, 99%	T22500	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Eisessig	1.00063.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Gefahrstoffschrack, Raum 6, Labor Psy
Natronlauge	1.09137.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Stammlösungen

Da mehrere Substanzen (Clozapin mit Metabolit Norclozapin, Duloxetin, Olanzapin mit Metabolit Desmethylolanzapin, Perazin, Quetiapin und Ziprasidon) gleichzeitig mit dem TDM 3a-Verfahren untersucht werden können, müssen Stammlösungen für all diese Substanzen hergestellt werden.

Die Herstellung der Stammlösungen ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken. Die Stammlösungen sind zu kennzeichnen mit Substanznamen, Datum der Herstellung und Konzentration.

Abkürzungsdefinition:

m: Masse in mg bzw. µg bzw. ng

M: Molare Masse in g/mol bzw. mg/mmol

V: Volumen in ml bzw. µl


c_B: Massenkonzentration in mg/ml bzw. µg/ml

KF: Korrekturfaktor: Umrechnungsfaktor für Salz des Wirkstoffs in freie Base des Wirkstoffs;

bei freier Base = 1, bei Salz ≠ 1 (siehe Berechnungen)

Die Molaren Massen wurden den Datenblättern der Herstellerfirmen entnommen (Ordner „Reinsubstanzen A-Z“, Raum 1, Büro) bzw. mit Hilfe der Summenformel berechnet.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Clozapin und Norclozapin – Stammlösung I

Clozapin liegt als freie Base vor, Norclozapin liegt als freie Base vor und ist der Metabolit von Clozapin.

Für die Muttersubstanz Clozapin und ihren Metaboliten Norclozapin wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Herstellung:

2,5 mg Clozapin und 2,5 mg Norclozapin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Clozapin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Clozapin (freie Base)}} = 326,83 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Clozapin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$

$m_{\text{Norclozapin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$


$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Norclozapin (freie Base)}} = 342,80 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Norclozapin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Duloxetin – Stammlösung I

Duloxetin liegt als Salz (Hydrochlorid) vor.

Herstellung:

2,5 mg Duloxetin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_B :

$$m_{\text{Duloxetin (Hydrochlorid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{gesamt}} = 25 \text{ ml}$$

$$M_{\text{Duloxetin (Hydrochlorid)}} = 333,88 \text{ mg/mmol}$$

$$M_{\text{Duloxetin (freie Base)}} = 297,42 \text{ mg/mmol}$$

$$KF = M_{\text{Duloxetin (freie Base)}} / M_{\text{Duloxetin (Hydrochlorid)}} \\ = 297,42 \text{ mg/mmol} / 333,88 \text{ mg/mmol} = 0,89$$


$$c_B = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_B_{\text{Duloxetin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,89 = 89 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Olanzapin und Desmethyloanzapin – Stammlösung I

Olanzapin liegt als freie Base vor, Desmethyloanzapin liegt als freie Base vor und ist der Metabolit von Olanzapin.

Für die Muttersubstanz Olanzapin und ihren Metaboliten Desmethyloanzapin wird eine gemeinsame Stammlösung I hergestellt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetine (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Herstellung:

2,5 mg Olanzapin und 2,5 mg Desmethylozanpin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Olanzapin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Olanzapin (freie Base)}} = 326,47 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta} \text{ Olanzapin (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$

$m_{\text{Desmethylozanpin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Desmethylozanpin (freie Base)}} = 312,44 \text{ mg/mmol}$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta} \text{ Desmethylozanpin (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 1 = 100 \text{ } \mu\text{g/ml}$


Perazin – Stammlösung I

Perazin liegt als Salz (Bishydrogenmalonat) vor.

Herstellung:

2,5 mg Perazin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug)

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Perazin(Bishydrogenmalonat) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

$M_{\text{Perazin (Bishydrogenmalonat)}} = 571,70 \text{ mg/mmol}$

$M_{\text{Perazin (freie Base)}} = 339,55 \text{ mg/mmol}$

$KF = M_{\text{Perazin (freie Base)}} / M_{\text{Perazin (Bishydrogenmalonat)}}$
 $= 339,55 \text{ mg/mmol} / 571,70 \text{ mg/mmol} = 0,59$

$c_{\beta} = m/V \times KF \quad \rightarrow \quad c_{\beta \text{ Perazin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,59 = 59 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Quetiapin – Stammlösung I

Quetiapin liegt als Salz (Hemifumerat) vor.

Herstellung:


2,5 mg Quetiapin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Quetiapin (Hemifumerat) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{I gesamt}} = 25 \text{ ml}$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetine (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

$$M_{\text{Quetiapin (Hemifumerat)}} = 441,60 \text{ mg/mmol}$$

$$M_{\text{Quetiapin (freie Base)}} = 383,56 \text{ mg/mmol}$$

$$\begin{aligned} \text{KF} &= M_{\text{Quetiapin (freie Base)}} / M_{\text{Quetiapin (Hemifumerat)}} \\ &= 383,56 \text{ mg/mmol} / 441,60 \text{ mg/mmol} = 0,87 \end{aligned}$$

$$c_{\beta} = m/V \times \text{KF} \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Quetiapin (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,87 = 87 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Ziprasidon – Stammlösung I

Ziprasidon liegt als Salz (Hydrochlorid) vor.

Herstellung:

2,5 mg Ziprasidon in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 25 ml Messkolben geben. Man gibt 20 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 4,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 25 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$$m_{\text{Ziprasidon (Hydrochlorid) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$$

$$V_{\text{gesamt}} = 25 \text{ ml}$$


$$M_{\text{Ziprasidon (Hydrochlorid)}} = 449,44 \text{ mg/mmol}$$

$$M_{\text{Ziprasidon (freie Base)}} = 412,98 \text{ mg/mmol}$$

$$\begin{aligned} \text{KF} &= M_{\text{Ziprasidon (freie Base)}} / M_{\text{Ziprasidon (Hydrochlorid)}} \\ &= 412,98 \text{ mg/mmol} / 449,44 \text{ mg/mmol} = 0,92 \end{aligned}$$

$$c_{\beta} = m/V \times \text{KF} \quad \rightarrow \quad c_{\beta} \text{ Ziprasidon (freie Base)} = 2,5 \text{ mg} / 25 \text{ ml} \times 0,92 = 92 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Die Anteile an Stammlösungen I, die nicht für den weiteren Verlauf benötigt werden, können in 1,5 ml Cups zu je 1 ml aliquotiert eingefroren werden (-20°C, Gefrierschrank, Raum 14, Geräte). Die Cups müssen mit Substanznamen, Konzentration und Datum eindeutig beschriftet werden.


Herstellung der Stammlösungen II

Durch die Verdünnung der Stammlösungen I, wie im Schema unten aufgeführt, erhält man die Stammlösungen II.

Sechs Cups werden mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es wird H₂O demin. in die Cups vorgelegt und die angegebene Menge der jeweiligen Stammlösung I dazugegeben.

H ₂ O demin.	Stammlösung I	neue Konzentration (Stammlösung II)
900 µl	+ 100 µl Clozapin/ Norclozapin (100 µg/ml/ 100 µg/ml)	10 µg/ml/ 10 µg/ml
950 µl	+ 50 µl Duloxetin (89 µg/ml)	4,45 µg/ml
950 µl	+ 50 µl Olanzapin/ Desmethyloanzapin (100 µg/ml/ 100 µg/ml)	5 µg/ml/ 5 µg/ml
800 µl	+ 200 µl Perazin (59 µg/ml)	11,8 µg/ml
900 µl	+ 100 µl Quetiapin (87 µg/ml)	8,7 µg/ml
950 µl	+ 50 µl Ziprasidon (92 µg/ml)	4,6 µg/ml

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetine (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Beispiel für die Berechnung der neuen Konzentration der Stammlösung II:

$$\Delta V_{\text{Olanzapin Stammlösung I}} = 50 \mu\text{l}$$

$$V_{\text{H}_2\text{O demin.}} = 950 \mu\text{l}$$

$$\rightarrow V_{\text{II gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_{\beta} = m/V \rightarrow m = c_{\beta} \times V$$

$$c_{\beta} \text{ Olanzapin Stammlösung I} = 100 \mu\text{g/ml}; \Delta V_{\text{Olanzapin Stammlösung I}} = 50 \mu\text{l}$$

$$m_{\text{Olanzapin Stammlösung I}} = 100 \mu\text{g/ml} \times 50 \mu\text{l} = 5 \mu\text{g}$$

$$c_{\beta} = m/V$$

$$m_{\text{Olanzapin Stammlösung I}} = 5 \mu\text{g}, V_{\text{II gesamt}} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ ml}$$

$$c_{\beta} \text{ Olanzapin Stammlösung II} = 5 \mu\text{g} / 1 \text{ ml} = 5 \mu\text{g/ml}$$


Standards

Zur Kalibrierung der analytischen Serien werden durch Verdünnung der Stammlösungen II mit Poolserum Standards hergestellt. Dazu werden drei Standards mit einer niedrigen (Standard L = Std L), einer mittleren (Standard M = Std M) und einer hohen (Standard H = Std H) Konzentration aller Wirkstoffe hergestellt, da zur Erstellung der Kalibriergeraden drei Punkte erforderlich sind.

Die Herstellung der Standards ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken.

Die Genauigkeit der neu hergestellten Standards wird durch Gegenmessung mit alten Standards überprüft.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Herstellung von 1 ml Standard

Vorgehensweise:

Man beschriftet drei 1,5 ml Cups mit L, M und H und dem Datum.

Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.


Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	976 µl	822 µl	608 µl
Stammlösung II			
Clozapin/ Norclozapin (10 µg/ml/ 10 µg/ml)	+ 2 µl	+ 50 µl	+ 120 µl
Duloxetin (4,45 µg/ml)	+ 6 µl	+ 16 µl	+ 32 µl
Olanzapin/ Desmethyloanzapin (5 µg/ml/ 5 µg/ml)	+ 2 µl	+ 10 µl	+ 24 µl
Perazin (11,8 µg/ml)	+ 5 µl	+ 10 µl	+ 20 µl
Quetiapin (8,7 µg/ml)	+ 5 µl	+ 80 µl	+ 160 µl
Ziprasidon (4,6 µg/ml)	+ 4 µl	+ 12 µl	+ 36 µl

Herstellung von 20 ml Standard

Die größere Menge Standard wird hergestellt, wenn ein Teil der Proben als Vorrat für spätere Messungen eingefroren werden soll (-20°C, Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy).

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Vorgehensweise:

Man beschriftet drei 50 ml Tubes mit L, M und H und dem Datum.


Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	19520 µl	16440 µl	12160 µl
Stammlösung II			
Clozapin/ Norclozapin (10 µg/ml/ 10 µg/ml)	+ 40 µl	+ 1000 µl	+ 2400 µl
Duloxetin (4,45 µg/ml)	+ 120 µl	+ 320 µl	+ 640 µl
Olanzapin/ Desmethyloanzapin (5 µg/ml/ 5 µg/ml)	+ 40 µl	+ 200 µl	+ 480 µl
Perazin (11,8 µg/ml)	+ 100 µl	+ 200 µl	+ 400 µl
Quetiapin (8,7 µg/ml)	+ 100 µl	+ 1600 µl	+ 3200 µl
Ziprasidon (4,6 µg/ml)	+ 80 µl	+ 240 µl	+ 720 µl

Man verteilt die drei verschiedenen 20 ml Standards zu je 700 µl in 1,5 ml Cups und friert sie ein, wobei man sie eindeutig mit Std L, Std M bzw. Std H, dem Volumen 700 µl, der Methode TDM 3a und dem Datum beschriftet oder mit entsprechenden Etiketten beklebt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Endkonzentrationen der Wirkstoffe in den hergestellten Standards

	Standard L	Standard M	Standard H
Clozapin/ Norclozapin	20 ng/ml	500 ng/ml	1200 ng/ml
Duloxetin	26,7 ng/ml	71,2 ng/ml	142,4 ng/ml
Olanzapin/ Desmethyloanzapin	10 ng/ml	50 ng/ml	120 ng/ml
Perazin	59 ng/ml	118 ng/ml	236 ng/ml
Quetiapin	43,5 ng/ml	696 ng/ml	1392 ng/ml
Ziprasidon	18,4 ng/ml	55,2 ng/ml	165,6 ng/ml


Analysenvorbereitungen

Vorbereitung der Patientenproben

Alle Patientenproben befinden sich entsprechend dem Analyseverfahren geordnet im Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy). Man wählt aus dem Monovettenständer „TDM 3a“ die mit Duloxetin beklebten Patientenproben aus.

700 µl Serum werden aus diesen Monovetten entnommen und jeweils in ein 1,5 ml Cup gegeben. Die Cups werden von eins an fortlaufend durchnummeriert, wobei man diese Nummer zusätzlich zu der Probennummer auf die Etikette der Monovette mit wasserfestem Filzstift schreibt. Die Cups werden bei 13000 U/min 3 min in der Tischzentrifuge Biofuge pico zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Von dem zentrifugierten Serum der Proben wird 600 µl klarer Überstand in ein der Probe zugeordnetes Vial (1,5 ml) pipettiert. Die Vials verschließt man mit einem blauen geschlitzten Deckel.

Vorbereitung der Standards

Verwendet man eingefrorene Standards, müssen diese zum Auftauen mindestens 15 min bei Raumtemperatur gelagert werden.

Von den drei Standards L, M und H werden jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) gegeben und mit einem blauen geschlitzten Deckel verschlossen.


Vorbereitung der Kontrollen

Zur internen Qualitätssicherung werden zwei Kontrollen (Kontrolle Level 1 und Level 2) von BIO-RAD mitanalysiert.

Normalerweise befinden sich die Kontrollen, aliquotiert zu je 600 µl und entsprechend beschriftet mit Namen, Datum und Volumen, im Gefrierschrank (-20°C, Raum 5, Labor Psy).

Die Cups werden entnommen und mindestens 15 min bei Raumtemperatur aufgetaut. Der gesamte Inhalt wird in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) überführt und dieses mit einem blauen geschlitzten Deckel verschlossen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Ist der Vorrat an aliquotierten Kontrollen aufgebraucht, müssen neue hergestellt werden. Dazu gibt man in beide Fläschchen des Herstellers jeweils 5 ml H₂O demin., wartet bis sich das gefriergetrocknete Pulver homogen gelöst hat und mischt es gut durch. Man gibt jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) und verschließt es mit einem blauen geschlitzten Deckel. Die restliche Lösung wird zu je 600 µl in Cups aliquotiert und entsprechend beschriftet mit Namen, Datum und Volumen eingefroren (-20°C, Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy).

Vorbereitung der Spüllösung für die Nadel des Injectors


Als Spüllösung für die Nadel des Injectors verwendet man den Vorreinigungssäulen-Eluenten. Zwei Vials (10 ml) wurden im Zuge der Herstellung der Eluenten bereits mit dem Vorreinigungssäulen-Eluenten befüllt und stehen am HPLC-6-Arbeitsplatz zur Verfügung.

Vorbereitung der HPLC Geräte

Die wie oben beschrieben vorbereiteten Vials werden in einer festgelegten Reihenfolge in den Autosampler hineingestellt:

Die Plätze des Autosamplers sind in drei farbliche Bereiche eingeteilt (B = blau, R = rot, G = grün). In jedem Bereich wird jeder Platz durch einen Buchstaben (A-E) und eine Zahl (1-8) eindeutig definiert.

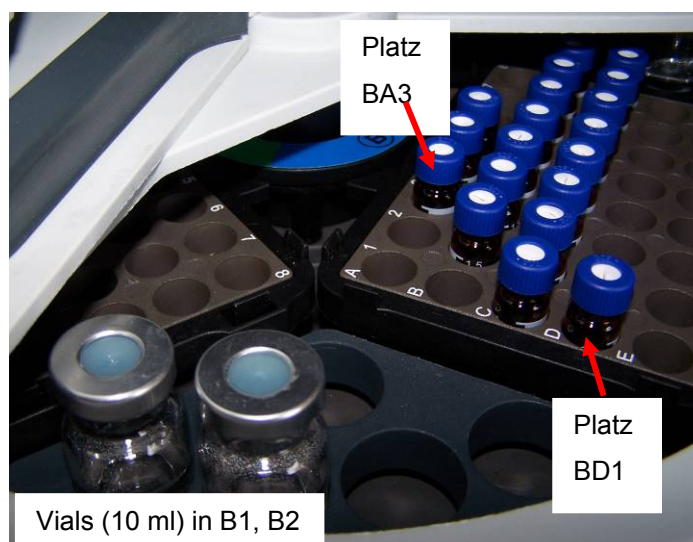
Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Für das TDM 3a Verfahren wählt man den blauen Bereich.

- BA1 Standard L
- BA2 Standard M
- BA3 Standard H
- BA4 Kontrolle Level 1
- BA5 Kontrolle Level 2
- BB1 Patientenprobe 1
- BB2 Patientenprobe 2
- BB3 Patientenprobe 3
- BB4 Patientenprobe 4
- BB5 Patientenprobe 5

usw.



Die zwei Vials mit dem Spüeluent für die Nadel des Injectors werden links des blauen Bereichs in die beiden linken wie im Bild dargestellten Vertiefungen gestellt. Die Vertiefungen sind von B1 bis B5 durchnummeriert.


Durchführung der Messung

Für folgende Schritte ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Desweiteren steht ein Handbuch für die Chromeleon-Software zur Verfügung (Raum 8, HPLC Psy).

- alle Geräte des HPLC-6-Arbeitsplatzes (Pumpe, Autosampler, Detektor, Säulenofen) einschalten
- PC starten

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

- Chromeleonserver starten
- Programm „Chromeleon“ starten, Browser öffnet sich automatisch
- im Browser entsprechendes „Panel“ (Benutzeroberfläche) der jeweiligen Anlage auswählen, in diesem Fall „TDM 3_HPLC-6_Routine_2009“
- Geräte anwählen („connect“)
- Säulenofen TCC 100 auf 30°C einstellen
- Autosampler UltiMate 3000 „Prime Syringe“ starten (zweimaliges automatisches Spülen)
- Eluenten (Vorreinigungssäulen-Eluent und Analytischer Eluent) anwählen
- Flussrate von jeweils 1,3 ml/min für die Vorreinigungssäule und analytische Säule einstellen
- zurück in den Browser: alte (= Messung vom Vortag) als neue Sequenz (mit Datum der aktuellen Messung) unter entsprechenden Ordner speichern → gemessene Daten gehen auf „single“
- Probennummern eintragen, zugewiesenen Platz eintragen und entsprechendes Programm auswählen
- zwischen den Messungen der Proben wird mit dem Spüleluent für die analytische Säule gespült (im Programm bereits eingestellt)
- jede gemessene Probe geht von „single“ auf „finished“
- nach der letzten gemessenen Probe wird automatisch ein Wartungsprogramm gestartet

Auswertung und Befundung

- die gemessenen Konzentrationen werden in Form von „Peaks“ graphisch dargestellt, von der TA ausgewertet und die Werte (in ng/ml) ausgedruckt. Zum genaueren Verständnis der Kalibrierung und des Zustandekommens der Werte im

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Programm Chromeleon siehe Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC.

- die Werte und das Messdatum werden entsprechend der Probennummer in den offenen Befund in Konbest eingetragen und nach Ermessen der TA freigegeben (Kriterien festlegen!)
- die Werte werden durch einen Befunder (Arzt und/oder Apotheker) interpretiert und in Konbest schriftlich festgehalten. Der offene Befund ist nun abgeschlossen.
- der abgeschlossene Befund wird ausgedruckt und an den Einsender gefaxt

Wartung

Auch hier ist eine Einweisung durch eine TA nötig!

Spülen der Säulen

Erfolgt automatisch durch das Wartungsprogramm.

Eluentenerneuerung und Flaschenwechsel


Eluenten werden nicht recycelt und nach Bedarf neu hergestellt und in die jeweilige Laborflasche nachgefüllt.

Die Laborflaschen für die Eluenten werden nach spätestens vier Wochen ausgetauscht, wobei das Wechseldatum mit wasserfestem Filzstift auf der Laborflasche notiert wird.

Im Zuge dessen werden auch die Eluentenfilter gewechselt.

Die benutzten Laborflaschen werden gespült und können wieder verwendet werden.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	Duloxetin (TDM 3a)	Datum: 01.10.2009

Säulen- und Säulenzubehörwechsel

Die analytische Säule wird alle vier bis sechs Wochen gewechselt, die analytische Vorsäule alle zwei Wochen, die RAM-Vorreinigungssäule circa alle vier Monate und Dichtringe und Siebe jede Woche.

Die Wechseldaten werden in Chromeleon im Comment-Feld der jeweiligen Sequenz im Browser festgehalten.

Säulen, die länger als eine Woche nicht im Gebrauch sind, sollten im Kühlschrank (Raum 14, Geräte) gelagert werden.

Wartung des Probengebers

Einmal wöchentlich werden die Kapillaren des Probengebers gespült um ein Verstopfen zu verhindern.

Lampenwechsel

Die Lampe des UV-Detektors muss bei signifikantem Leistungsverlust, circa halbjährlich, gewechselt werden (Lampenleistung ist im Panel der HPLC ablesbar). Nach Einbau der neuen Lampe ist der Zähler auf null zu setzen, um die Brenndauer der Lampe ablesen zu können. Das Datum des Einbaus einer neuen Lampe ist auf einem Aufkleber auf dem Gehäuse des UV-Detektors zu vermerken.

Dokumentation der Wartungsarbeiten

Alle Wartungsarbeiten, unabhängig davon ob sie regelmäßig nach oben angegebenen Wechselrhythmen oder außer der Reihe erfolgen, sind im „Wartung- und Service“-Ordner (Raum 8, HPLC Psy) und digital auf dem HPLC-Laufwerk unter „Serviceberichte“ für jede HPLC-Anlage zu hinterlegen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.2.7 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Imipramin

Für die Konzentrationsbestimmung von Imipramin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Imipramin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.8 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Maprotilin

Für die Konzentrationsbestimmung von Maprotilin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Maprotilin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.9 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Mirtazapin

Für die Konzentrationsbestimmung von Mirtazapin wird analog der Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Citalopram mittels TDM 2-Verfahren vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Mirtazapin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TDM 2“.

3.2.10 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Norclomipramin

Für die Konzentrationsbestimmung von Norclomipramin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Norclomipramin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.11 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Nordoxepin

Für die Konzentrationsbestimmung von Nordoxepin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Nordoxepin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.12 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Nortriptylin

Für die Konzentrationsbestimmung von Nortriptylin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Nortriptylin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.13 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Trimipramin

Für die Konzentrationsbestimmung von Trimipramin wird analog der Arbeitsanweisung für Amitriptylin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Trimipramin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TCA“.

3.2.14 Arbeitsanweisungen für die Konzentrationsbestimmung von Venlafaxin

3.2.14.1 *Konzentrationsbestimmung von Venlafaxin mittels*

TDM 1a-Verfahren

Für die Konzentrationsbestimmung von Venlafaxin mittels TDM 1a-Verfahren wird analog der Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Citalopram mittels TDM 1a-Verfahren vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Venlafaxin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TDM 1a“.


3.2.14.2 *Konzentrationsbestimmung von Venlafaxin mittels*

TDM 2-Verfahren

Für die Konzentrationsbestimmung von Venlafaxin mittels TDM 2-Verfahren wird analog der Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Citalopram mittels TDM 2-Verfahren vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Venlafaxin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TDM 2“.

3.3 Arbeitsanweisungen Stimmungsstabilisatoren/ Phasenprophylaktika

3.3.1 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von 10-OH-Carbazepin

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Konzentrationsbestimmung von 10-OH-Carbazepin

Zielsetzung: Es soll sichergestellt werden, dass nach den Grundsätzen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK), in der Fassung vom 23. November 2007 [Deutsches Ärzteblatt, 105 (7), A341-A35] gearbeitet wird.

Verantwortlich für die Ausführung: Marlen Fuchs und Sophia Lindner

Gültig ab: 01.10.2009


Ersetzt die Fassung vom: -----

Anlagen:

- Verfahrensanweisung Abfallentsorgung
- Verfahrensanweisung Blutabnahme
- Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC
- Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme
- Verfahrensanweisung Pipettieren
- Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum

Verteiler: Gruppe: Labor klinische Pharmakologie

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Vorsichtsmaßnahmen: Für den Umgang mit Reagenzien, Kontroll- und Patientenproben sind die Vorschriften zur Unfallverhütung für den Gesundheitsdienst beim Umgang mit infektiösen Material einzuhalten (siehe aktueller Hygieneplan über jedem Waschbecken). Für den Umgang mit chemischen Produkten sind die Sicherheitsdatenblätter (SDB) bzw. Arbeitsanweisungen des Herstellers sowie die Hinweise auf die besonderen Gefahren (R-Sätze) und Sicherheitsratschläge (S-Sätze) zu beachten (siehe Ordner „Sicherheit Labor“ und „Geräte, Bedienungsanleitungen“, Raum 1, Büro).

Methode: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) 1b

Untersuchungsmaterial: Serum

Blutabnahme: siehe Verfahrensanweisung Blutabnahme


Probenannahme: siehe Verfahrensanweisung Patientenprobenannahme

Probenlagerung: dunkel, 4-8°C (Kühlschrank)

Probenhaltbarkeit: gekühlt (4-8°C), bis zu einer Woche
eingefroren (-20°C), bis zu drei Monate

Analyse - Arbeitsplatz: HPLC-3-Arbeitsplatz, Raum 8, HPLC Psy,
Forschungsbau H3

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Geräte


Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC-3)

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
HPLC-Pumpe: P680, DGP	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Säulenofen: TCC 100, mit Elektronischen 6- Port-Schaltventil (Electronic Valva Actuator)	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Autosampler: Gina 50T (Probengeber)	39912	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Detektor: DAD PDA 100	41266	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
Degaser: Solvent Rack SOR 100	Medbo 0366 00 1900	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
PC zur Datenaufnah- me; Integration durch Chromleon 6.80 (Dionex)	55954	Dell, Frankfurt/ Main	Raum 8, HPLC Psy

weitere Laborgeräte

Bezeichnung	Inventarnummer (Uniklinikum Regensburg)	Hersteller	Raum
Kühlschrank (4-8°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Gefrierschrank (-20°C)	-----	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 5, Labor Psy
Kühlschrank (4-8°C), Liebherr profi line	1405240 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum
Gefrierschrank (-20°C), Liebherr comfort	1405241 0	Liebherr-International AG, Bulle Schweiz	Raum 14, Geräteraum

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009


pH-Meter: Basic Meter, PB-20	41563	Sartorius AG, Göttingen	Raum 6, Labor Psy
Ultraschallbad: Sonorex Super RK 106	28948	Bandelin electronic, Berlin	Raum 5, Labor Psy
Analysen-Waage: AC121S	28593	Sartorius AG, Göttingen	Raum 8, HPLC Psy
Oberschalen-Waage 1219MP	28594	Sartorius AG, Göttingen	Raum 5, Labor Psy
Magnetrührer: Ikamag Reo	35475	Jahnke & Kunkel GmbH & Co.KG, Staufen	Raum 6, Labor Psy
Rührfisch	Katalog: S. 442.52	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
magnetische Angel	Katalog: S. 442.58	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Milli-Q-System A10 Gradient (Millipore)	45888	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte
Tischzentrifuge: Megafuge 2.0 R, gekühlt	29036	Heraeus, Osterode	Raum 6, Labor Psy
Tischzentrifuge: Biofuge pico, ungekühlt	35437	Heraeus, Osterode	Raum 5, Labor Psy
Monovettenständer (= Reagenzglasständer 4x12)	Katalog: 212-6480	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy

Pipettierhilfen

Zur Bedienung der verschiedenen Pipetten siehe Verfahrensanweisung Pipettieren!

Bezeichnung	Seriennummer (Hersteller)	Hersteller	Raum
1-10 ml Pipette (türkis), Research	2680053	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500-2500 µl Pipette (rot), Reference	376696	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

1000 µl Pipette (blau), Reference	277662	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
500 µl Pipette (blau), Reference	253014	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
200 µl Pipette (blau), Reference	386846	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100-1000 µl Pipette (blau), Reference	310753	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
100 µl Pipette (gelb), Reference	265661	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 µl Pipette (gelb), Reference	280901	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
20 µl Pipette (gelb), Reference	281611, 081121	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10 µl Pipette (gelb), Reference	274144	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
10-100 µl Pipette (gelb), Reference	299646, 1198355	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
2-20 µl Pipette (hellgrau), Reference	4109984	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Multipette plus	1777409	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
50 ml Adapter (dunkelgrau)	4980	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Dispensette III (10-100 ml)	01X7469, 10V0275, 05G73352	Brand GmbH, Wertheim	Raum 6, Labor Psy

Glaswaren

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Messkolben NS 29/32 (2000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-2735	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Messkolben NS 24/29 (1000 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5072	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Messkolben NS 12/21 (25 ml) mit Stopfen	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte: 612-5063	Brand GmbH, Wertheim	Raum 5, Labor Psy
Becherglas (100 ml)	213-1122	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 5, Labor Psy
Laborflasche (500 ml)	215-1536	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (1000 ml)	215-1537	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy
Laborflasche (2000 ml)	215-1538	VWR International GmbH, Darmstadt	Raum 8, HPLC Psy


Verbrauchsmaterial

Säulen

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Vorreinigungssäule: PerfectBond C8, 20 µm, 20 x 4,0 mm	VK.20.4,0.1022	MZ-Analysentechnik, Mainz	Raum 8, HPLC Psy
Analysen-Vorsäule: Betasil C6, 5 µm, 10 x 4 mm	MZ-Analysentechnik, Mainz 70305-014001	Thermo Fisher Scientific, England	Raum 8, HPLC Psy
Analysensäule: Betasil C6, 5 µm, 250 x 4,6mm	MZ-Analysentechnik, Mainz 70305-254630	Thermo Fisher Scientific, England	Raum 8, HPLC Psy

Die oben genannten Säulen müssen entsprechend der Herstellerangaben in die HPLC-3-Anlage eingebaut werden. Dazu ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009


Säulenzubehör

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Dichtringe und Siebe (In-Line Filter)	FK 7340	RECIPE GmbH, München	Raum 8, HPLC Psy

Sonstiges

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Eluentenfilter	6000.0041	Dionex GmbH, Idstein	Raum 8, HPLC Psy
weiße Pipettenspitze (1-10 ml)	0030 000.765	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
weiße Pipettenspitze (500-2500 µl)	0030 000.951	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
blaue Pipettenspitze (50-1000 µl)	0030 000.919	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
gelbe Pipettenspitze (2-200 µl)	0030 000.870	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
graue Pipettenspitze (0,5-20 µl)	0030 000.854	Eppendorf AG, Hamburg	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Combitip (50 ml)	0030 069.277	Eppendorf AG, Hamburg	Raum 5, Labor Psy
Reagiergefäß = Cup (1,5 ml)	72.690	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Vorratsschrank, Raum 5, Labor Psy
Glasgefäß mit Schraubgewinde = Vial braun (1,5 ml)	70 2284	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
geschlitzter blauer Deckel für Vial braun (1,5 ml)	70 22 88.1	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren	Raum 5, Labor Psy
Plastikgefäß mit Schraubverschluss = Tube (50 ml)	62.559	Sarstedt AG & Co, Nümbrecht	Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Wägeschiffchen (Aluminum weighing boat)	W1126-100EA	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkir- chen/Steinheim	Raum 8, HPLC Psy
Nitril-Handschuhe: Touch N Tuff	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-0998	Ansell Healthcare, Brüssel Belgien	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. M	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2439	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Handschuhe, PFE- Latex, ungepudert, Gr. S	VWR-Katalog Verbrauchsmaterialien und Geräte:112-2437	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Papiertücher (Kleenex)	Medizinlager, Klinik intern: 2501742	Kimberly-Clark, Reigate UK	Raum 5, Labor Psy
Pursept-A	Medizinlager, Klinik intern: 9100055	Merz Consumer Care GmbH, Frankfurt	Raum 5, Labor Psy


Reagenzien

Schlüssel für den Glasschrank hängt an beschrifteten Hacken, Raum 6, Labor Psy

Pharmaka

Bezeichnung	Bestellnummer/ Produkt-ID	Hersteller	Raum
Oxcarbazepin (freie Base)	O3764	Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
10-OH-Carbazepin (freie Base)	GP047779	Novartis Pharma AG, Basel Schweiz	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
Kontrolle Level 1	Bestellung über Invicon diagnostic concepts GmbH	UTAK Laboratories Inc., Valencia USA	Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy
Kontrolle Level 2	Bestellung über Invicon diagnostic concepts GmbH	UTAK Laboratories Inc., Valencia USA	Kühlschrank, Raum 5, Labor Psy

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Lösungsmittel

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Acetonitril (LiChrosolv)	1.00030.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
Ethanol (LiChrosolv)	1.11727.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
2-Propanol (LiChrosolv)	1.01040.2500	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy
H ₂ O demin. > 5 ppb TOC	-----	Millipore GmbH, Eschborn	Raum 14, Geräte

weitere Chemikalien


Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Kaliumdihydrogenphosphat	1.04873.0250	Merck KGaA, Darmstadt	Glasschrank, Raum 6, Labor Psy
ortho-Phosphorsäure (suprapur, 85%)	1.00552.0250	Merck KGaA, Darmstadt	Gefahrstoffschränk, Raum 6, Labor Psy
Natronlauge	1.09137.1000	Merck KGaA, Darmstadt	Abzug, Raum 6, Labor Psy

Poolserum

Bezeichnung	Bestellnummer	Hersteller	Raum
Poolserum	-----	Routinelabor BZK Regensburg	Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy

Zur Vorreinigung des Poolserums siehe Verfahrensanweisung Vorreinigung Poolserum.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Stammlösungen

Da mehrere Substanzen (Oxcarbazepin und 10-OH-Carbazepin) gleichzeitig mit dem TDM 1b-Verfahren untersucht werden können, müssen Stammlösungen für all diese Substanzen hergestellt werden.

Die Herstellung der Stammlösungen ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken. Die Stammlösungen sind zu kennzeichnen mit Substanznamen, Datum der Herstellung und Konzentration.

Abkürzungsdefinition:

m: Masse in mg bzw. µg bzw. ng

M: Molare Masse in g/mol bzw. mg/mmol

V: Volumen in ml bzw. µl


c_ß: Massenkonzentration in mg/ml bzw. µg/ml

KF: Korrekturfaktor: Umrechnungsfaktor für Salz des Wirkstoffs in freie Base des Wirkstoffs;

bei freier Base = 1, bei Salz ≠ 1 (siehe Berechnungen)

Die Molaren Massen wurden den Datenblättern der Herstellerfirmen entnommen (Ordner „Reinsubstanzen A-Z“, Raum 1, Büro) bzw. mit Hilfe der Summenformel berechnet.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Oxcarbazepin – Stammlösung I

Oxcarbazepin liegt als freie Base vor,

Herstellung:

2,5 mg Oxcarbazepin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 5 ml Messkolben geben. Man gibt 4 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 0,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 5 ml mit H₂O demin. auf.

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{\text{Oxcarbazepin (freie Base) Einwaage}} = 2,5 \text{ mg}$

$V_{\text{gesamt}} = 5 \text{ ml}$

$M_{\text{Oxcarbazepin (freie Base)}} = 252,27 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta \text{ Oxcarbazepin (freie Base)}} = 2,5 \text{ mg} / 5 \text{ ml} \times 1 = 500 \text{ µg/ml}$


10-OH-Carbazepin – Stammlösung I

10-OH-Carbazepin liegt als freie Base vor.

Herstellung:

5 mg 10-OH-Carbazepin in einem Aluminiumschälchen mit der Analysen-Waage abwiegen und in einen 5 ml Messkolben geben. Man gibt 4 ml Ethanol (unter dem Abzug) und 0,8 ml H₂O demin. unter Berücksichtigung der Volumenausdehnung durch Erwärmung dazu, d.h. man wartet circa eine Stunde bis die Lösung wieder abgekühlt ist und füllt anschließend den Messkolben auf exakt 5 ml mit H₂O demin. auf.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Berechnung der Konzentration c_{β} :

$m_{10\text{-OH-Carbazepin (freie Base) Einwaage}} = 5 \text{ mg}$

$V_{\text{gesamt}} = 5 \text{ ml}$

$M_{10\text{-OH-Carbazepin (freie Base)}} = 254,29 \text{ mg/mmol}$

$KF = 1$

$c_{\beta} = m/V \times KF \rightarrow c_{\beta} \text{ 10-OH-Carbazepin (freie Base)} = 5 \text{ mg} / 5 \text{ ml} \times 1 = 1000 \text{ } \mu\text{g/ml}$

Die Anteile an Stammlösungen I, die nicht für den weiteren Verlauf benötigt werden, können in 1,5 ml Cups zu je 1 ml aliquotiert eingefroren werden (-20°C , Gefrierschrank, Raum 14, Geräte). Die Cups müssen mit Substanznamen, Konzentration und Datum eindeutig beschriftet werden.


Herstellung der Stammlösung II für Oxcarbazepin

Durch die Verdünnung der Stammlösung I, wie im Schema unten aufgeführt, erhält man über die Zwischenstufe Stammlösung Ia die Stammlösung II. Die Herstellung der Stammlösung II erfolgt also in zwei Schritten.

Ein Cup wird mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es werden 600 μl H_2O demin. in den Cup vorgelegt und 400 μl der jeweiligen Stammlösungen I dazugegeben.

H_2O demin.	Stammlösung I	neue Konzentration (Stammlösung Ia)
600 μl	+ 400 μl Oxcarbazepin (500 $\mu\text{g/ml}$)	200 $\mu\text{g/ml}$

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Ein weiterer Cup wird mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es werden 900 µl H₂O demin. in den Cup vorgelegt und 100 µl der Stammlösung Ia dazugegeben.

H ₂ O demin.	Stammlösung Ia	neue Konzentration (Stammlösung II)
900 µl	+ 100 µl Oxcarbazepin (200 µg/ml)	20 µg/ml

Herstellung der Stammlösung II für 10-OH-Carbazepin

Durch die Verdünnung der Stammlösung I, wie im Schema unten aufgeführt, erhält man die Stammlösung II.


Ein Cup wird mit wasserfestem Filzstift mit Substanznamen, Konzentration und Datum beschriftet. Es werden 500 µl H₂O demin. in den Cup vorgelegt und die 500 µl der Stammlösung I dazugegeben.

H ₂ O demin.	Stammlösung I	neue Konzentration (Stammlösung II)
500 µl	+ 500 µl 10-OH-Carbazepin (1000 µg/ml)	500 µg/ml

Standards

Zur Kalibrierung der analytischen Serien werden durch Verdünnung der Stammlösungen II mit Poolserum Standards hergestellt. Dazu werden drei Standards mit einer niedrigen (Standard L = Std L), einer mittleren (Standard M = Std M) und einer hohen (Standard H = Std H) Konzentration aller Wirkstoffe hergestellt, da zur Erstellung der Kalibriergeraden drei Punkte erforderlich sind.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	
Klinisch-pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Die Herstellung der Standards ist in einem Protokoll (siehe Ordner „Protokolle“, Raum 1, Büro) schriftlich zu vermerken.

Die Genauigkeit der neu hergestellten Standards wird durch Gegenmessung mit alten Standards überprüft.

Herstellung von 1 ml Standard

Vorgehensweise:


Man beschriftet drei 1,5 ml Cups mit L, M und H und dem Datum.

Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	986 µl	895 µl	790 µl
Stammlösung II			
Oxcarbazepin (20 µg/ml)	+ 10 µl	+ 75 µl	+ 150 µl
10-OH-Carbazepin (500 µg/ml)	+ 4 µl	+ 30 µl	+ 60 µl

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Herstellung von 20 ml Standard

Die größere Menge Standard wird hergestellt, wenn ein Teil der Proben als Vorrat für spätere Messungen eingefroren werden soll (-20°C, Gefrierschrank, Raum 5, Labor Psy).

Vorgehensweise:

Man beschriftet drei 50 ml Tubes mit L, M und H und dem Datum.


Das entsprechende Volumen des vorgereinigten Poolserums wird in L, M bzw. H vorgelegt und mit den jeweiligen Stammlösungen II, wie im Pipettierschema aufgeführt, ergänzt.

Pipettierschema:

	Standard L	Standard M	Standard H
vorgereinigtes Poolserum	19720 µl	17900 µl	15800 µl
Stammlösung II			
Oxcarbazepin (20 µg/ml)	+ 20 µl	+ 150 µl	+ 300 µl
10-OH-Carbazepin (500 µg/ml)	+ 80 µl	+ 600 µl	+ 1200 µl

Man verteilt die drei verschiedenen 20 ml Standards zu je 700 µl in 1,5 ml Cups und friert sie ein, wobei man sie eindeutig mit Std L, Std M bzw. Std H, dem Volumen 700 µl, der Methode TDM 1b und dem Datum beschriftet oder mit entsprechenden Etiketten beklebt.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Endkonzentrationen der Wirkstoffe in den hergestellten Standards

	Standard L	Standard M	Standard H
Oxcarbazepin (20 µg/ml)	200 ng/ml	1500 ng/ml	3000 ng/ml
10-OH-Carbazepin (500 µg/ml)	2000 ng/ml	15000 ng/ml	30000 ng/ml

Analysenvorbereitungen


Vorbereitung der Patientenproben

Alle Patientenproben befinden sich entsprechend dem Analyseverfahren geordnet im Kühlschrank (Raum 5, Labor Psy). Man wählt aus dem Monovettenständer „TDM 1b“ die mit 10-OH-Carbazepin beklebten Patientenproben aus.

700 µl Serum werden aus diesen Monovetten entnommen und jeweils in ein 1,5 ml Cup gegeben. Die Cups werden von eins an fortlaufend durchnummeriert, wobei man diese Nummer zusätzlich zu der Probennummer auf die Etikette der Monovette mit wasserfestem Filzstift schreibt. Die Cups werden bei 13000 U/min 3 min in der Tischzentrifuge Biofuge pico zentrifugiert. Austarieren der Fuge unbedingt beachten (siehe Gebrauchs- und Betriebsanweisung des Herstellers an der Zentrifuge)!

Von dem zentrifugierten Serum der Proben wird 600 µl klarer Überstand in ein der Probe zugeordnetes Vial (1,5 ml) pipettiert. Die Vials verschließt man mit einem geschlitzten blauen Deckel.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Vorbereitung der Standards

Verwendet man eingefrorene Standards, müssen diese zum Auftauen mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.

Von den drei Standards L, M und H werden jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial gegeben und mit einem geschlitzten blauen Deckel verschlossen.

Vorbereitung der Kontrollen

Zur internen Qualitätssicherung werden zwei Kontrollen (Kontrolle Level 1 und Level 2) von UTAK mitanalysiert.


Normalerweise befinden sich die Kontrolllösungen im Kühlschrank. Man entnimmt aus dem jeweiligen Fläschchen je 600 µl und gibt es in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml), das man mit einem geschlitzten blauen Deckel verschließt.

Ist der Vorrat an Kontrolllösungen aufgebraucht, muss neue hergestellt werden. Dazu gibt man in beide Fläschchen des Herstellers jeweils 5 ml H₂O demin., wartet bis sich das gefriergetrocknete Pulver homogen gelöst hat und mischt es gut durch. Man gibt jeweils 600 µl in ein entsprechend beschriftetes Vial (1,5 ml) und verschließt es mit einem geschlitzten blauen Deckel. Die restliche Lösung wird in den Fläschchen belassen und im Kühlschrank bei 4-8°C dunkel verwahrt.

Vorbereitung der Spüllösung für die Nadel des Injectors

Als Spüllösung für die Nadel des Injectors verwendet man den Vorreinigungssäulen-Eluenten. Sechs Vials (1,5 ml) wurden im Zuge der Herstellung der Eluenten bereits mit dem Vorreinigungssäulen-Eluenten befüllt und stehen am HPLC-3-Arbeitsplatz zur Verfügung.

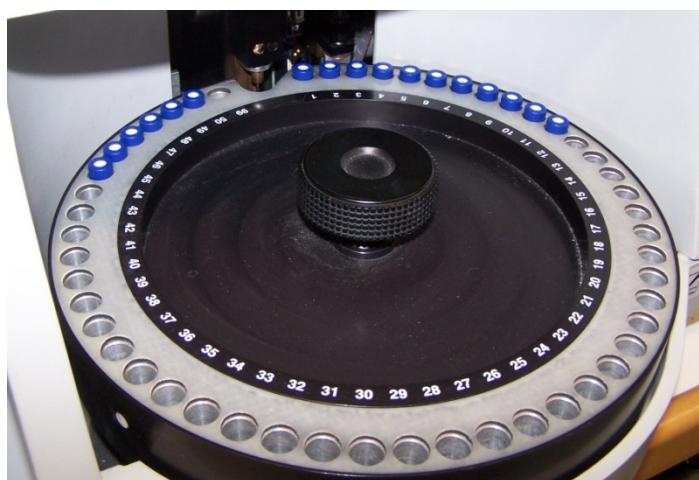
Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Vorbereitung der HPLC Geräte

Die wie oben beschrieben vorbereiteten Vials werden in einer festgelegten Reihenfolge in den Autosampler hineingestellt:

- 1 Standard L
- 2 Standard M
- 3 Standard H
- 4 Kontrolle Level 1
- 5 Kontrolle Level 2
- 6 Patientenprobe 1
- 7 Patientenprobe 2
- usw.
- 45-50 Vials mit Spüeluent




Durchführung der Messung

Für folgende Schritte ist eine Einweisung durch eine TA unbedingt nötig!

Desweiteren steht ein Handbuch für die Chromeleon-Software zur Verfügung (Raum 8, HPLC Psy).

- alle Geräte des HPLC-3-Arbeitsplatzes (Pumpe, Autosampler, Detektor, Säulenofen) einschalten
- PC starten
- Chromeleonserver starten
- Programm „Chromeleon“ starten, Browser öffnet sich automatisch
- im Browser entsprechendes „Panel“ (Benutzeroberfläche) der jeweiligen Anlage auswählen, in diesem Fall „TDM 1_HPLC-3_Routine_2009“

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		


	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

- Geräte anwählen („connect“)
- Säulenofen TCC 100 auf 25°C einstellen
- Eluenten (Vorreinigungssäulen-Eluent und Analytischer Eluent) anwählen
- Flussrate von jeweils 1,0 ml/min für die Vorreinigungssäule und analytische Säule einstellen
- zurück in den Browser: alte (= Messung vom Vortag) als neue Sequenz (mit Datum der aktuellen Messung) unter entsprechenden Ordner speichern → gemessene Daten gehen auf „single“
- Probennummern eintragen, zugewiesenen Platz eintragen und entsprechendes Programm auswählen
- zwischen den Messungen der Proben wird mit dem Spüleluent für die analytische Säule gespült (im Programm bereits eingestellt)
- jede gemessene Probe geht von „single“ auf „finished“
- nach der letzten gemessenen Probe wird automatisch ein Wartungsprogramm gestartet

Auswertung und Befundung

- die gemessenen Konzentrationen werden in Form von „Peaks“ graphisch dargestellt, von der TA ausgewertet und die Werte (in ng/ml) ausgedruckt. Zum genaueren Verständnis der Kalibrierung und des Zustandekommens der Werte im Programm Chromeleon siehe Verfahrensanweisung Kalibrierung der HPLC.
- die Werte und das Messdatum werden entsprechend der Probennummer in den offenen Befund in Konbest eingetragen und nach Ermessen der TA freigegeben (Kriterien festlegen!)
- die Werte werden durch einen Befunder (Arzt und/oder Apotheker) interpretiert
- und in Konbest schriftlich festgehalten. Der offene Befund ist nun abgeschlossen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

- der abgeschlossene Befund wird ausgedruckt und an den Einsender gefaxt

Wartung

Auch hier ist eine Einweisung durch eine TA nötig!

Spülen der Säulen

Erfolgt automatisch durch das Wartungsprogramm.

Eluentenerneuerung und Flaschenwechsel

Eluenten werden nicht recycelt und nach Bedarf neu hergestellt und in die jeweilige Laborflasche nachgefüllt.

Die Laborflaschen für die Eluenten werden nach spätestens vier Wochen ausgetauscht, wobei das Wechseldatum mit wasserfestem Filzstift auf der Laborflasche notiert wird.

Im Zuge dessen werden auch die Eluentenfilter gewechselt.

Die benutzten Laborflaschen werden gespült und können wieder verwendet werden.


Säulen- und Säulenzubehörwechsel

Die analytische Säule wird nach Bedarf gewechselt, die analytische Vorsäule und die Vorreinigungssäule alle zwei Wochen und Dichtringe und Siebe jede Woche.

Die Wechseldaten werden in Chromeleon im Comment-Feld der jeweiligen Sequenz im Browser festgehalten.

Säulen, die länger als eine Woche nicht im Gebrauch sind, sollten im Kühlschrank (Raum 14, Geräte) gelagert werden.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

	Klinische Pharmakologie Klinik für Psychiatrie, Psychoso- matik und Psychotherapie	
Klinisch- pharmakologisches Labor	10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	Datum: 01.10.2009

Lampenwechsel

Die Lampe des UV-Detektors muss bei signifikantem Leistungsverlust, circa halbjährlich, gewechselt werden (Lampenleistung ist im Panel der HPLC ablesbar). Nach Einbau der neuen Lampe ist der Zähler auf null zu setzen, um die Brenndauer der Lampe ablesen zu können. Das Datum des Einbaus einer neuen Lampe ist auf einem Aufkleber auf dem Gehäuse des UV-Detektors zu vermerken.

Dokumentation der Wartungsarbeiten

Alle Wartungsarbeiten, unabhängig davon ob sie regelmäßig nach oben angegebenen Wechselrhythmen oder außer der Reihe erfolgen, sind im „Wartung- und Service“-Ordner (Raum 8, HPLC Psy) und digital auf dem HPLC-Laufwerk unter „Serviceberichte“ für jede HPLC-Anlage zu hinterlegen.

Verfasser	Prüfer	Freigeber
Fuchs, Lindner		

3.3.2 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Lamotrigin

Für die Konzentrationsbestimmung von Lamotrigin wird analog der Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Citalopram mittels TDM 1a-Verfahren vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Lamotrigin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TDM 1a“.

3.3.3 Arbeitsanweisung für die Konzentrationsbestimmung von Oxcarbazepin

Für die Konzentrationsbestimmung von Oxcarbazepin wird analog der Arbeitsanweisung für 10-OH-Carbazepin vorgegangen. Einziger Unterschied ist die Auswahl der mit Oxcarbazepin beklebten Proben aus den Monovettenständer „TDM 1b“.

3.4 Dokumentation der internen Qualitätssicherung bei Antidepressiva

Gemäß der Rili-BÄK [26 S. A348f, Teil B] sind für jeden Wirkstoff zunächst die Zielwerte und die vom Hersteller angegebenen Intervalle der Kontrollproben aufgelistet. Die exakte Bezeichnung dieser Kontrollproben unterscheidet sich bei den verschiedenen Messmethoden:

TDM 1a-Verfahren: Kontrolle Level 1 und Kontrolle Level 2

TDM 2-Verfahren: Kontrolle Level 1 und Kontrolle Level 2

TCA-Verfahren: Serumkontrolle Level I und Serumkontrolle Level II

Zusätzlich sind für jeden Wirkstoff der Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient (in Prozent), der quadratische Mittelwert der Messabweichung (in Prozent) und die berechnete laboratoriumsinterne Fehlergrenze (in Prozent) tabellarisch mit zeitlichem Bezug aufgeführt.

Sofern entsprechende Daten vorhanden sind, schließen sich den tabellarisch aufgelisteten Berechnungen jeweils Grafiken an, die den Verlauf der Kontrollprobeneinzelmesswerte des jeweiligen Wirkstoffes vom März 2009 bis Februar 2010, aufgeteilt auf vier verschiedene Zeiträume, zeigen.

Besonderheiten des jeweiligen Wirkstoffs sind unter „Anmerkung“ erläutert.

3.4.1 Amitriptylin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 60,5 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 60,8 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 48,4 - 72,6 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 48,6 - 72,9 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	60,45	61,97	54,91	61,53
Standardabweichung	3,62	1,58	3,75	3,43
Variationskoeffizient	5,99%	2,55%	6,84%	5,57%
QUAMM	5,75%	3,46%	11,36%	5,51%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	17,94%	8,20%	20,90%	16,96%

Tabelle 2: Serumkontrolle Level I Amitriptylin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 315 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 317 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 252 - 378 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 254 - 380 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	328,12	324,88	335,25	326,21
Standardabweichung	7,12	7,73	18,58	21,28
Variationskoeffizient	2,17%	2,38%	5,54%	6,52%
QUAMM	4,70%	3,89%	8,05%	7,03%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	7,96%	8,00%	18,50%	20,35%

Tabelle 3: Serumkontrolle Level II Amitriptylin (TCA)

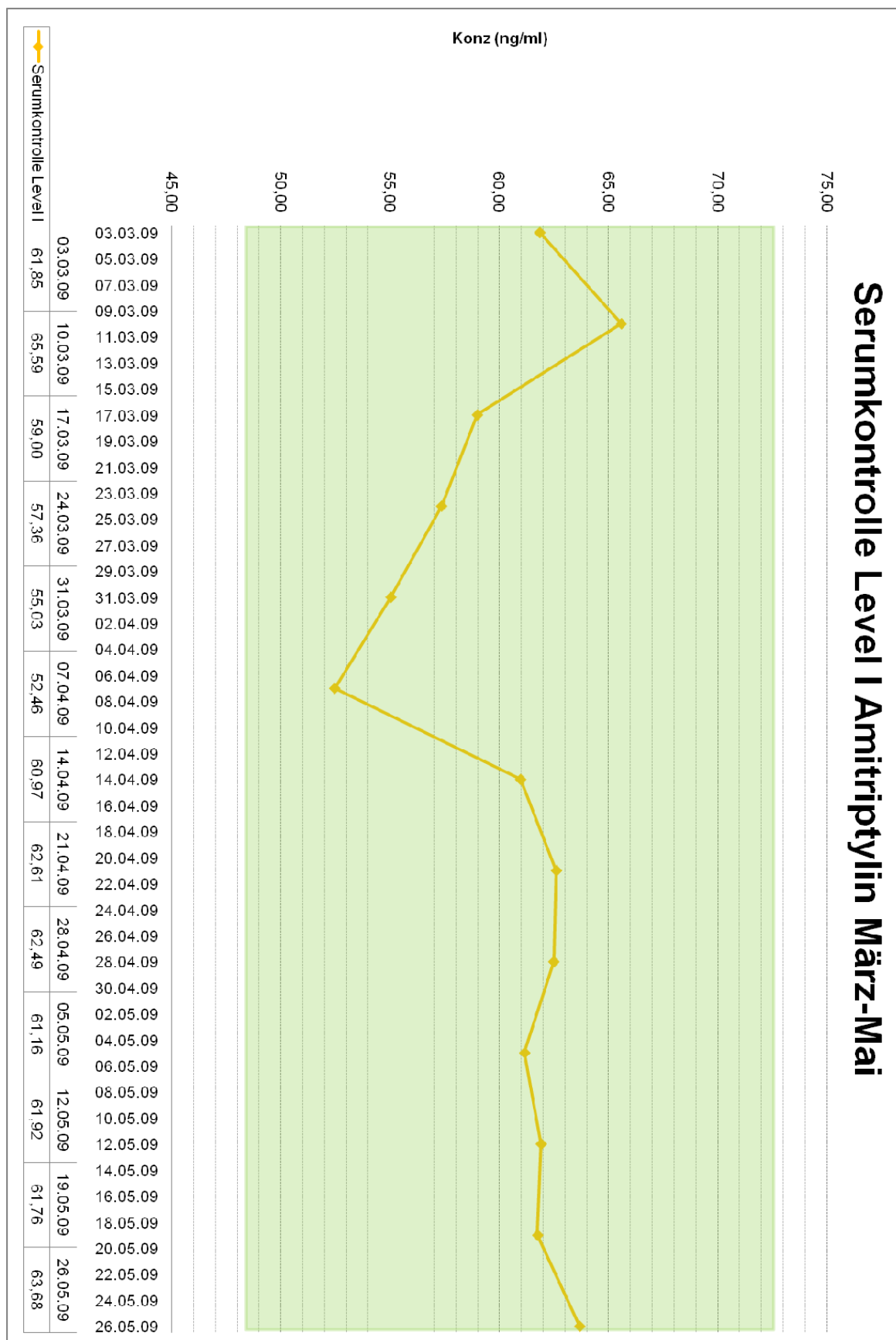


Abbildung 5: Serumkontrolle Level I Amitriptylin März-Mai (TCA)

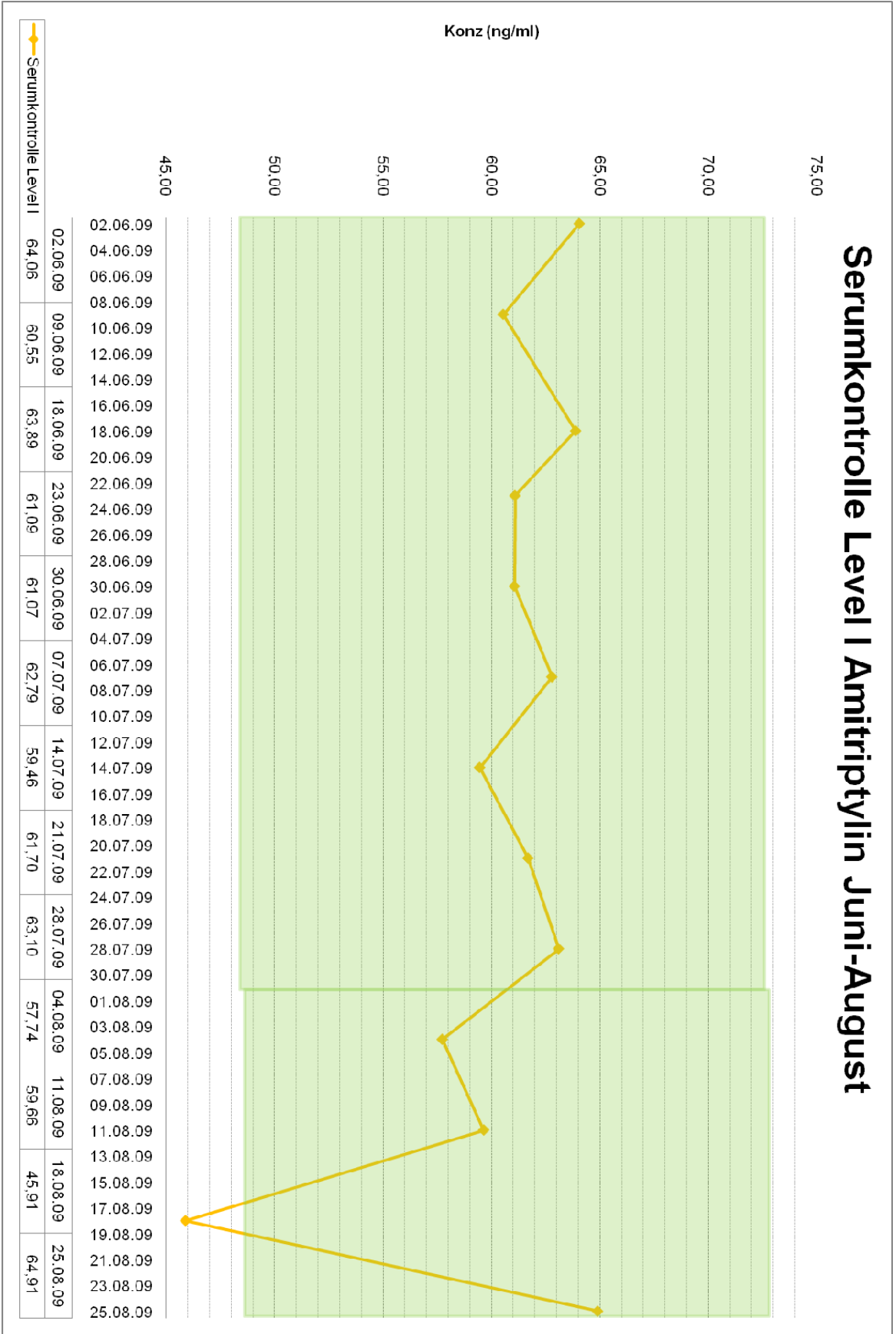


Abbildung 6: Serumkontrolle Level I Amitriptylin Juni-August (TCA)

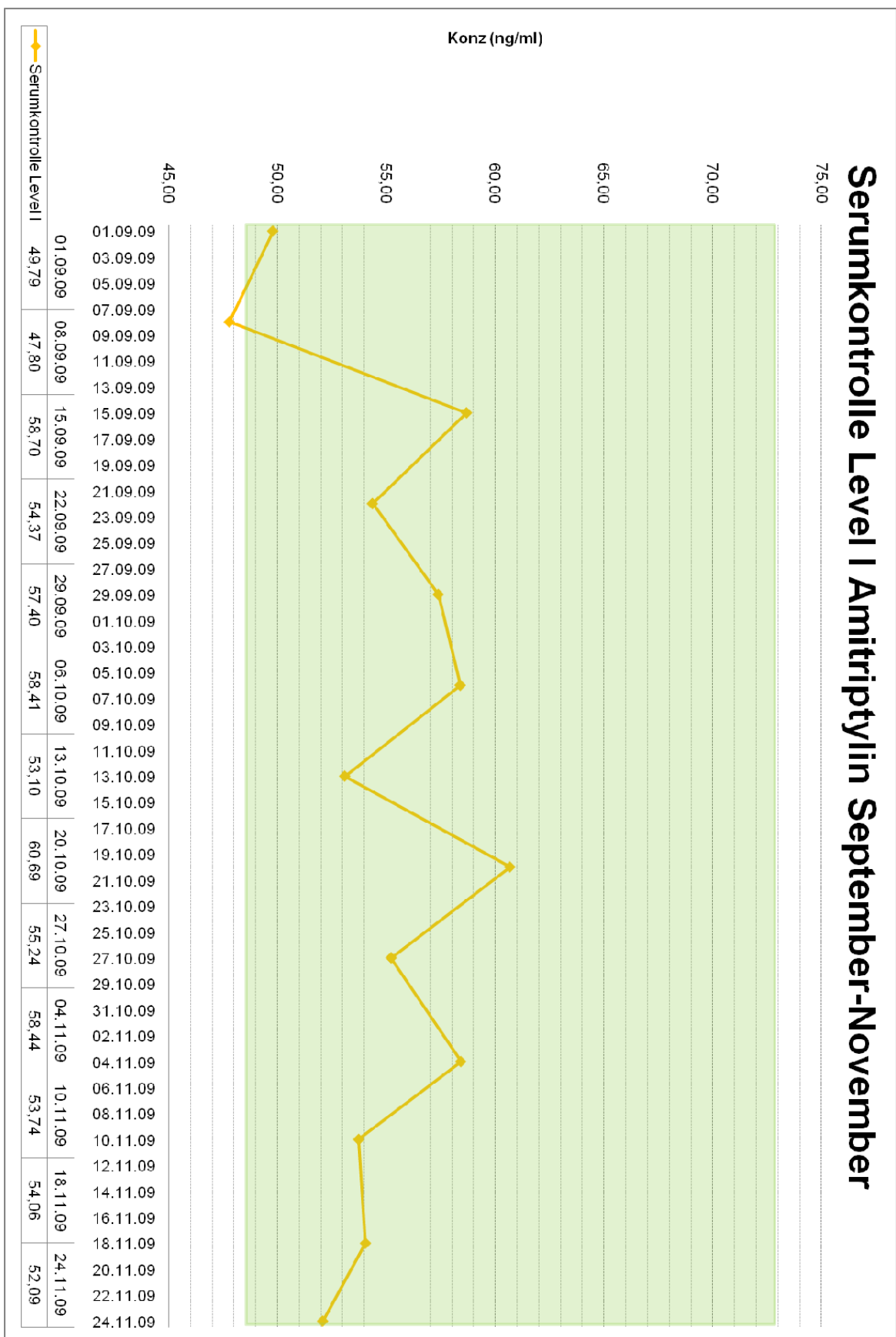


Abbildung 7: Serumkontrolle Level I Amitriptylin September-November (TCA)

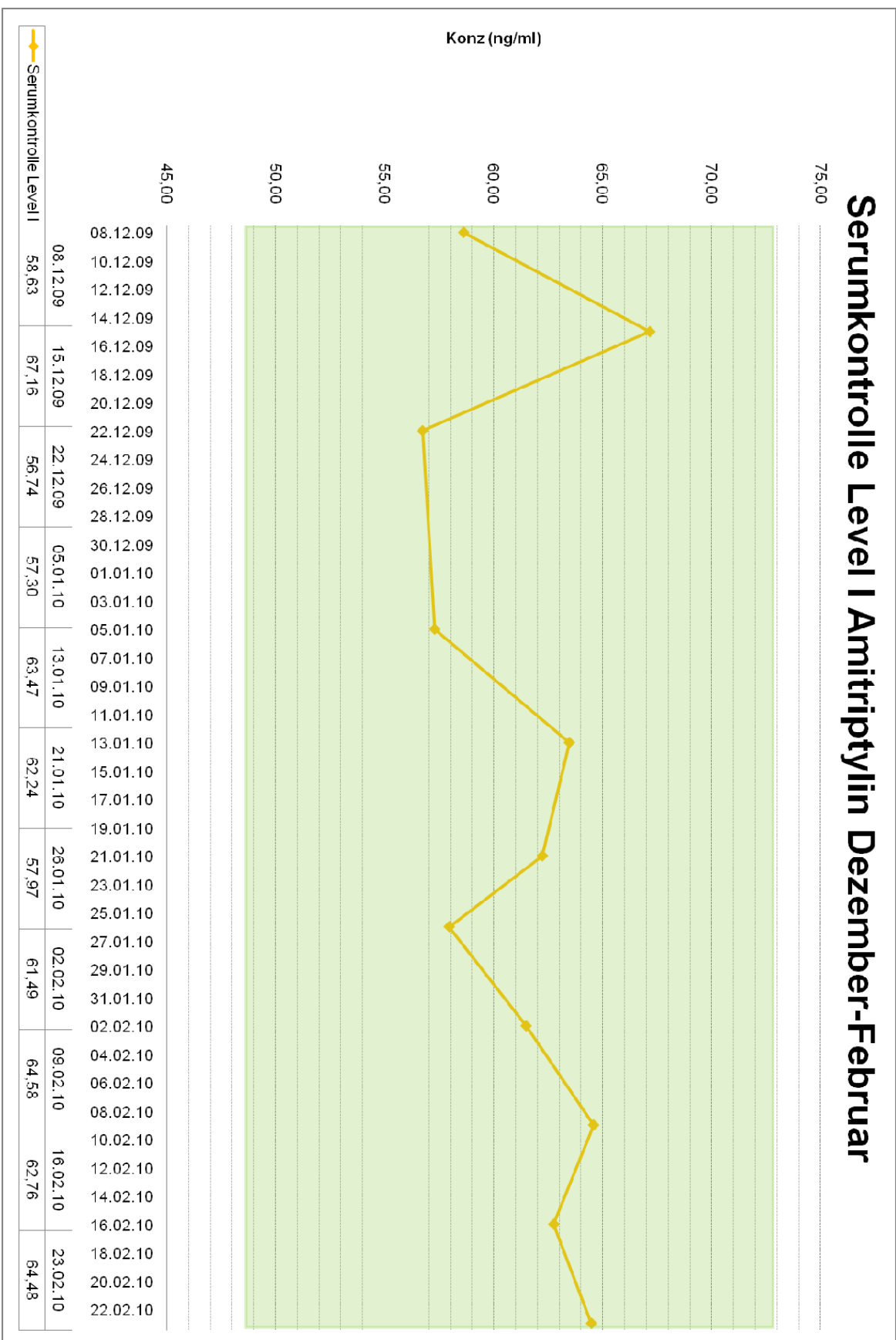


Abbildung 8: Serumkontrolle Level I Amitriptylin Dezember-Februar (TCA)

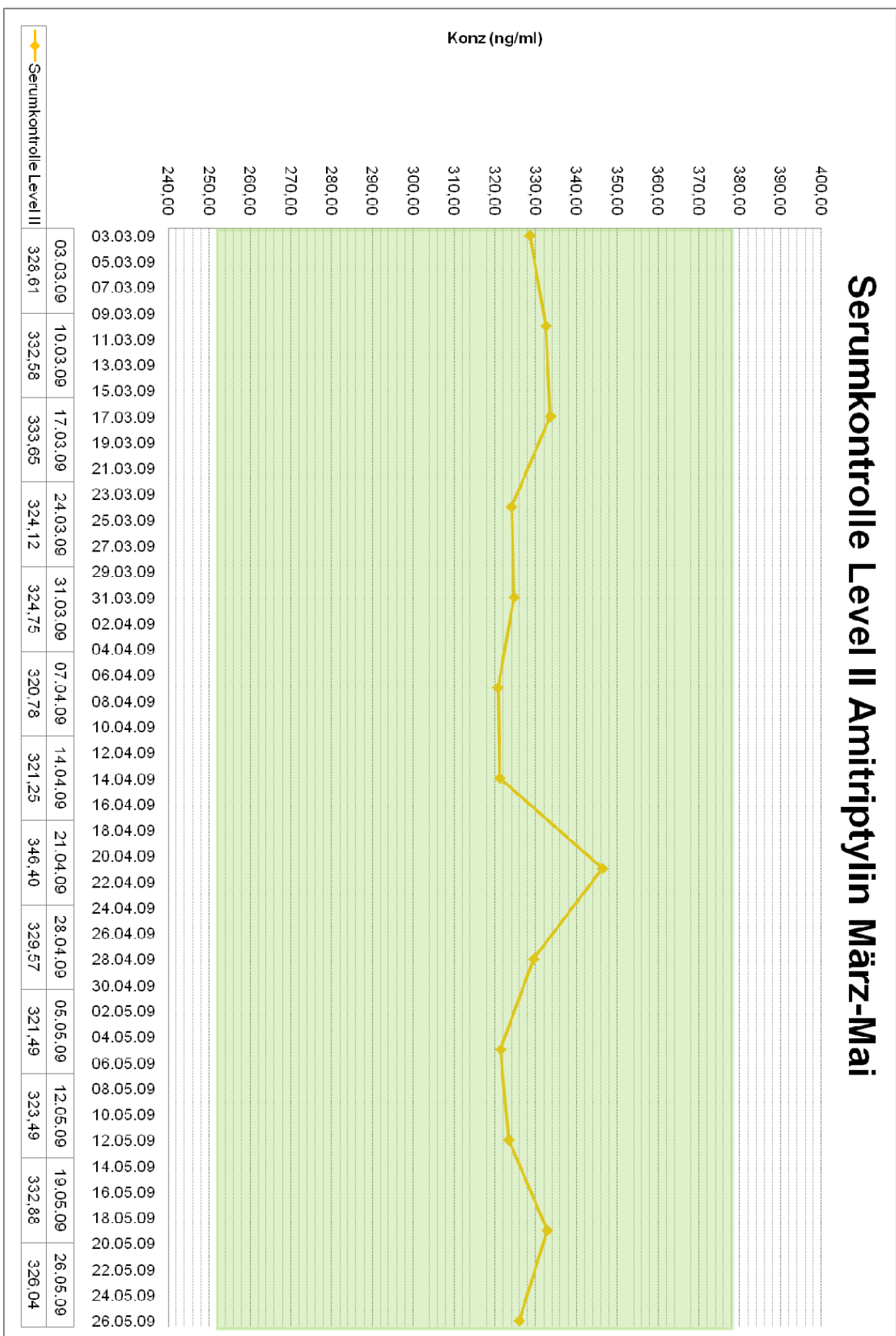


Abbildung 9: Serumkontrolle Level II Amitriptylin März-Mai (TCA)

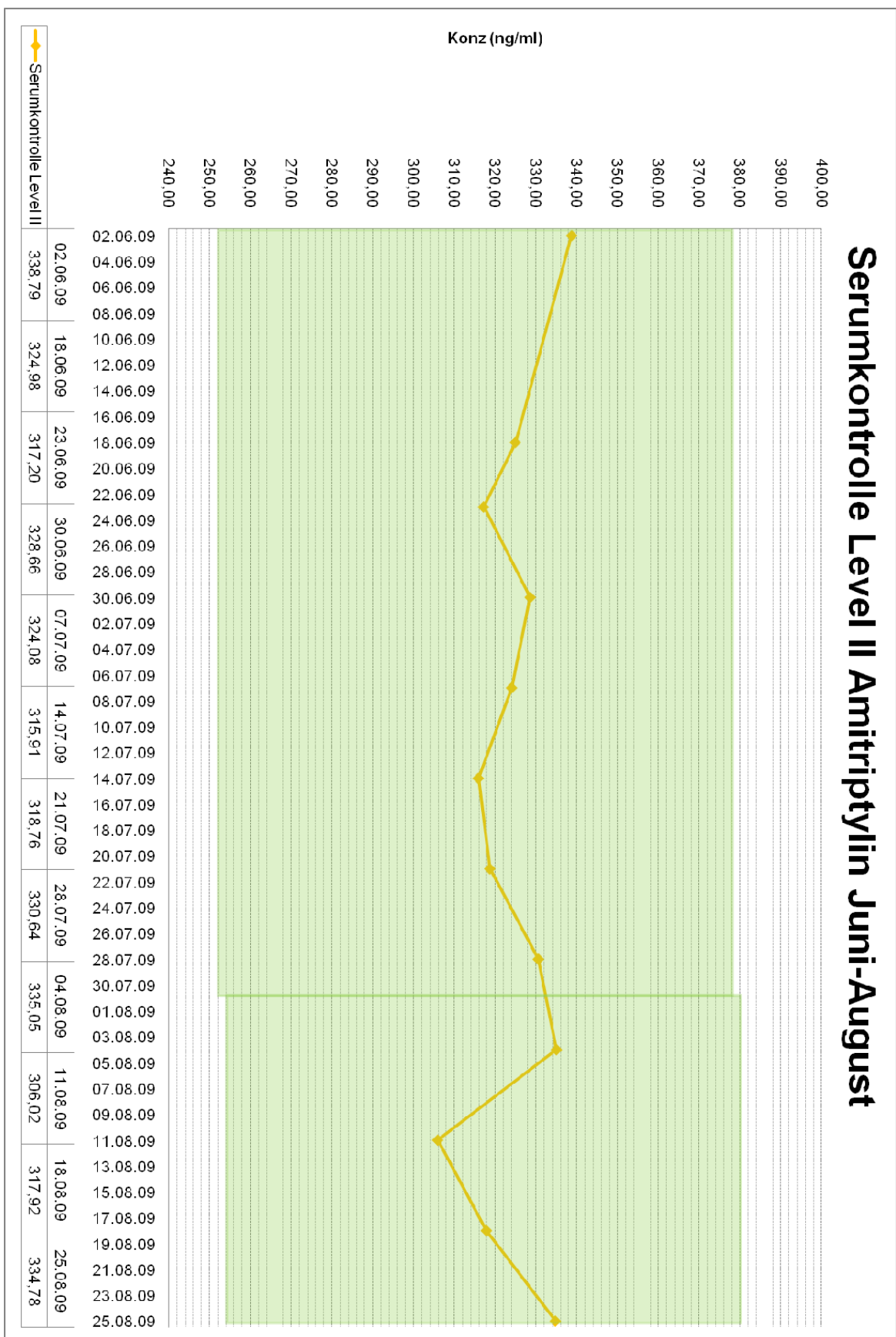


Abbildung 10: Serumkontrolle Level II Amitriptylin Juni-August (TCA)

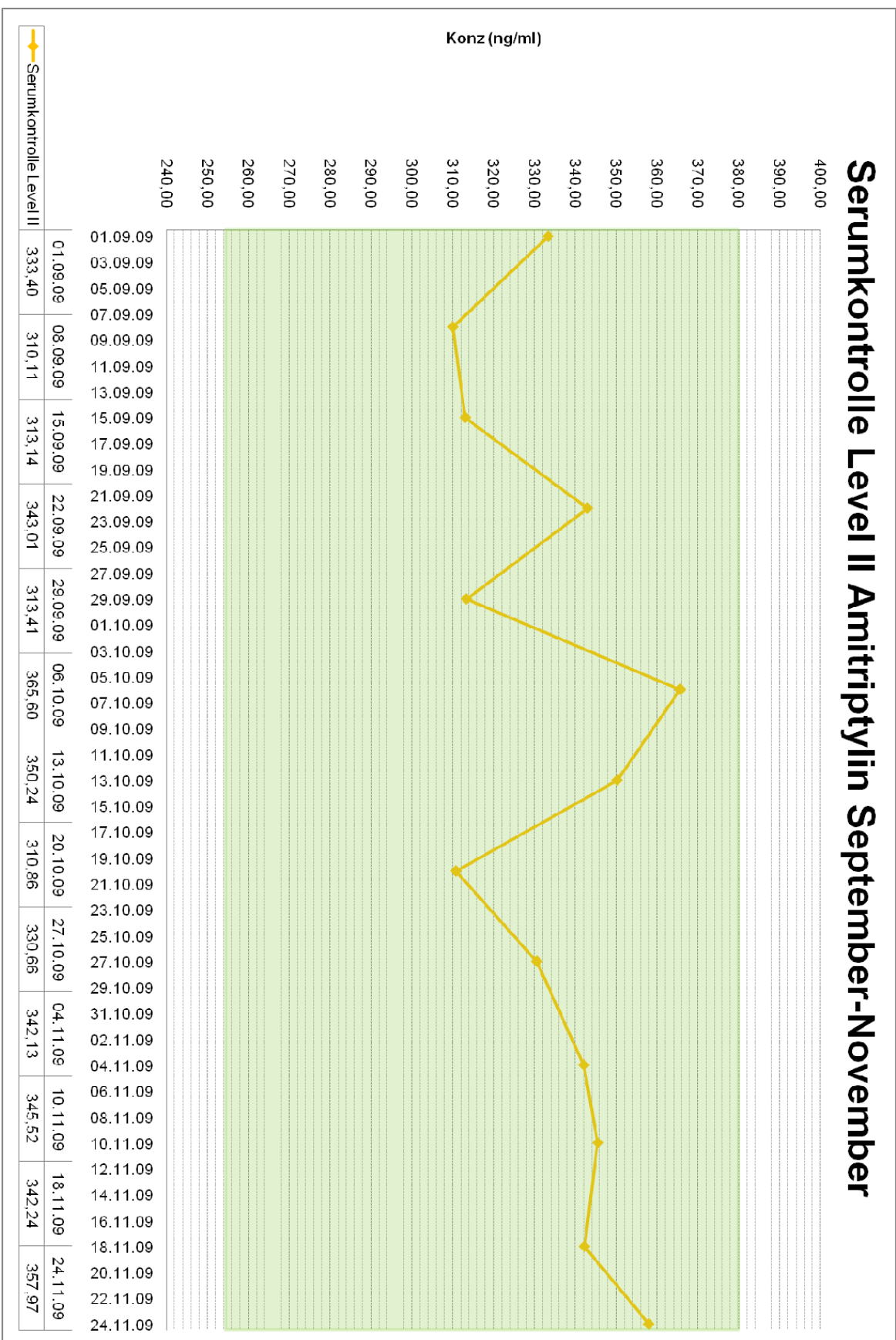


Abbildung 11: Serumkontrolle Level II Amitriptylin September-November (TCA)

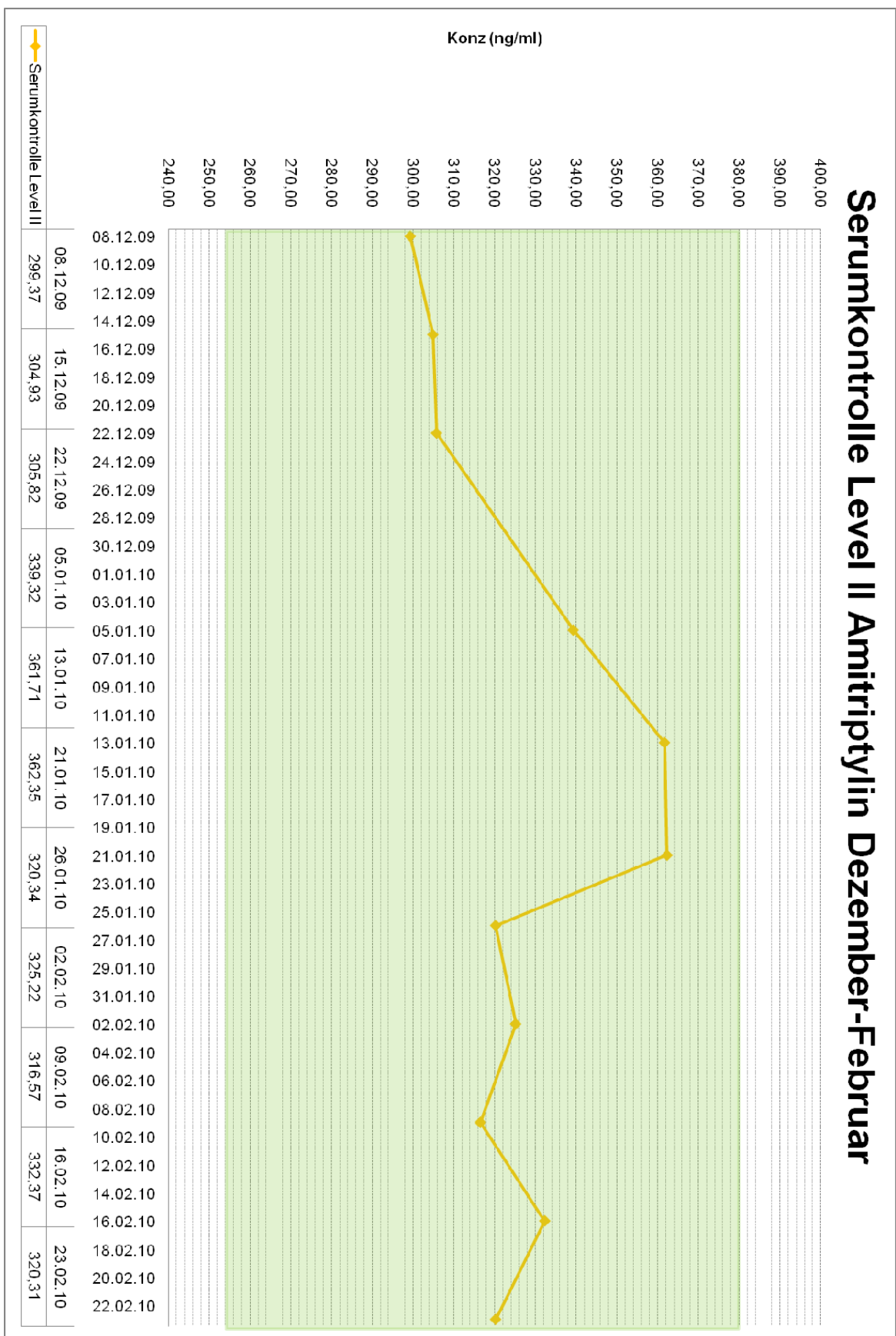


Abbildung 12: Serumkontrolle Level II Amitriptylin Dezember-Februar (TCA)

3.4.2 Citalopram (TDM 1a-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 10 ng/ml

Intervall Hersteller: 8,5 - 11,5 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	11,03	18,68	53,30	8,95
Standardabweichung	1,05	22,72	151,87	1,98
Variationskoeffizient	9,48%	121,66%	284,93%	22,14%
QUAMM	14,33%	235,50%	1522,04%	53,33%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	33,02%	687,12%	4576,72%	60,35%

Tabelle 4: Kontrolle Level 1 Citalopram (TDM 1a)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 200 ng/ml

Intervall Hersteller: 170 - 230 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	208,02	203,45	251,98	220,95
Standardabweichung	4,08	22,29	131,13	16,57
Variationskoeffizient	1,96%	10,96%	52,04%	7,50%
QUAMM	4,45%	10,88%	68,14%	13,14%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	7,32%	33,48%	198,40%	26,98%

Tabelle 5: Kontrolle Level 2 Citalopram (TDM 1a)

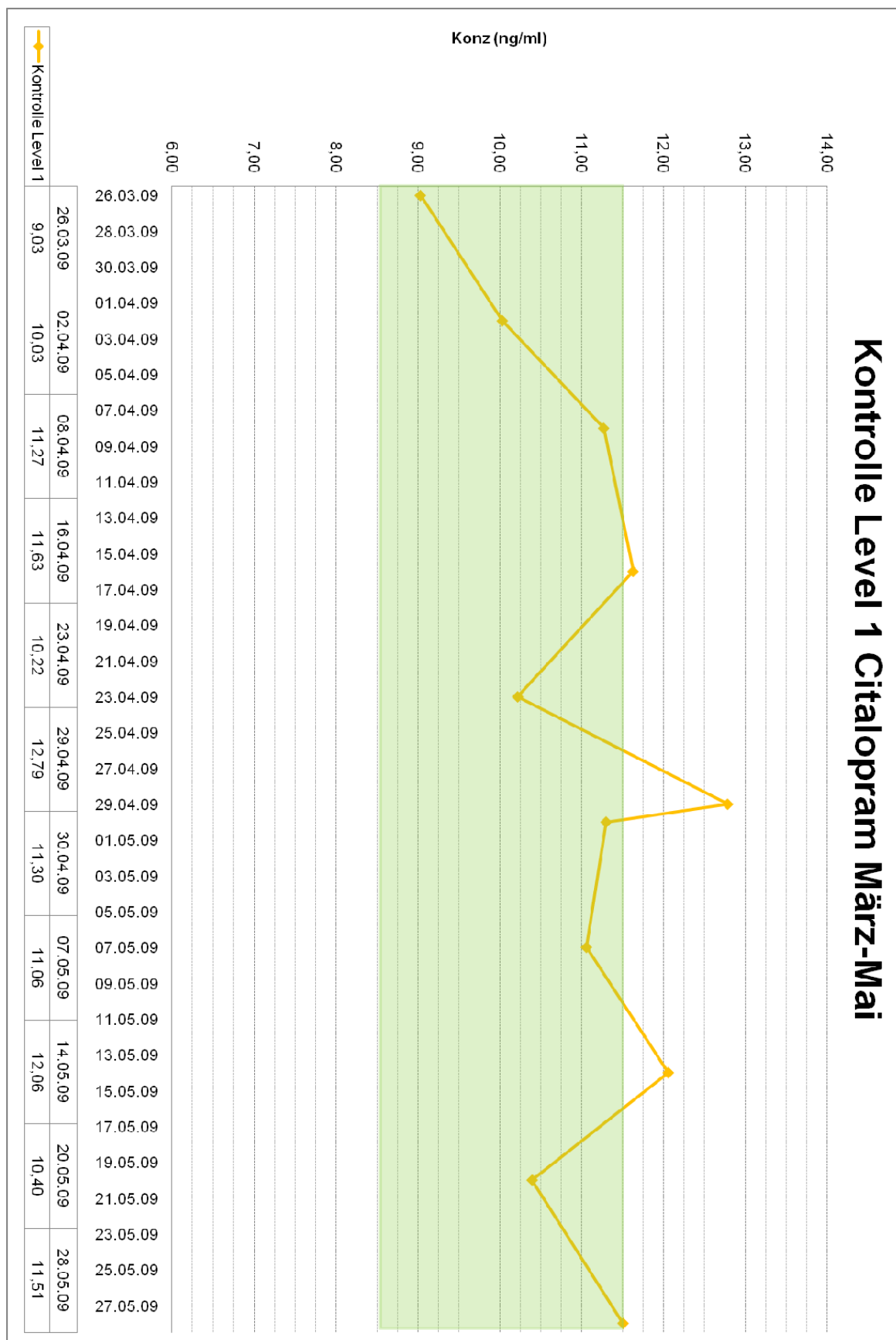


Abbildung 13: Kontrolle Level 1 Citalopram März-Mai (TDM 1a)

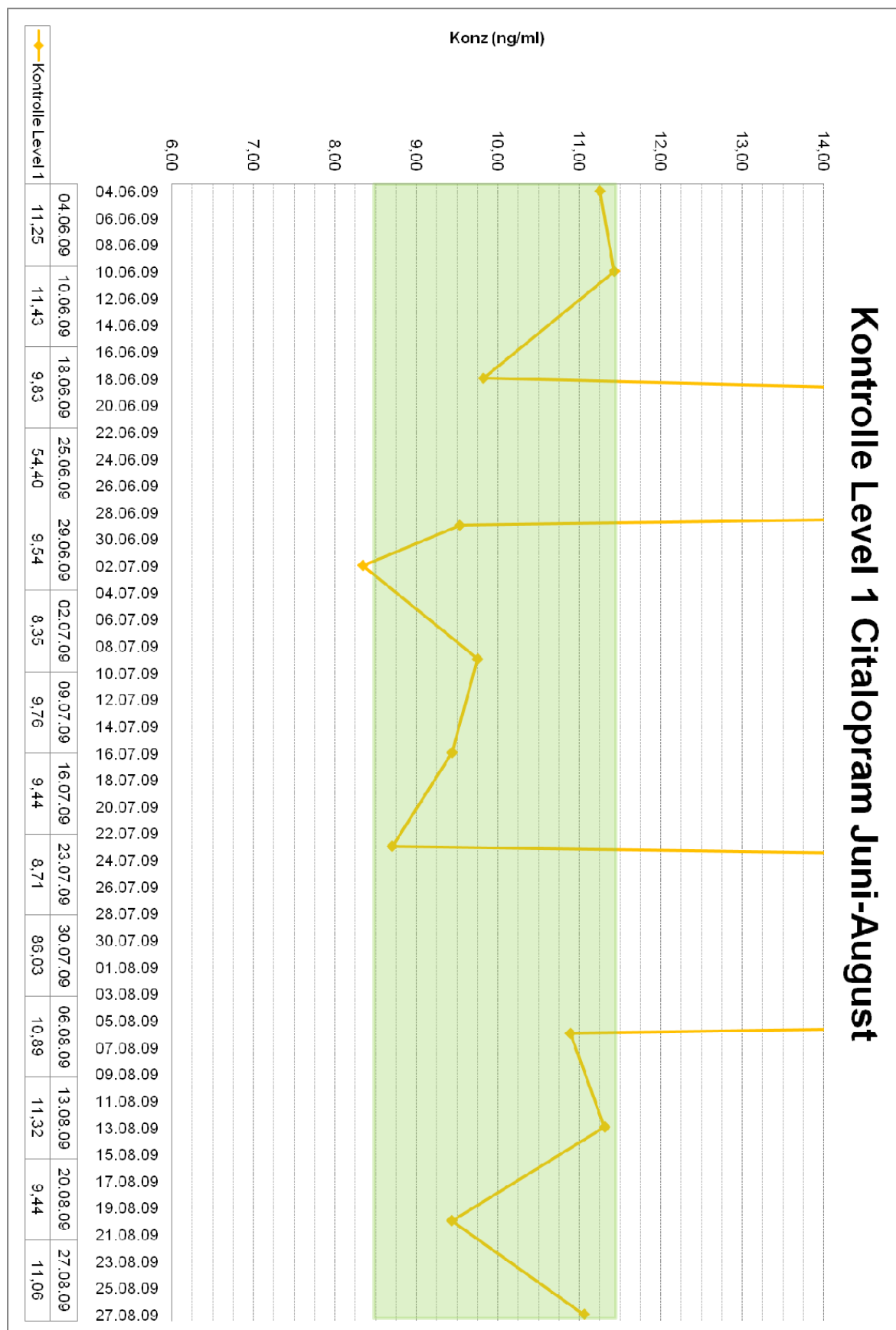


Abbildung 14: Kontrolle Level 1 Citalopram Juni-August (TDM 1a)

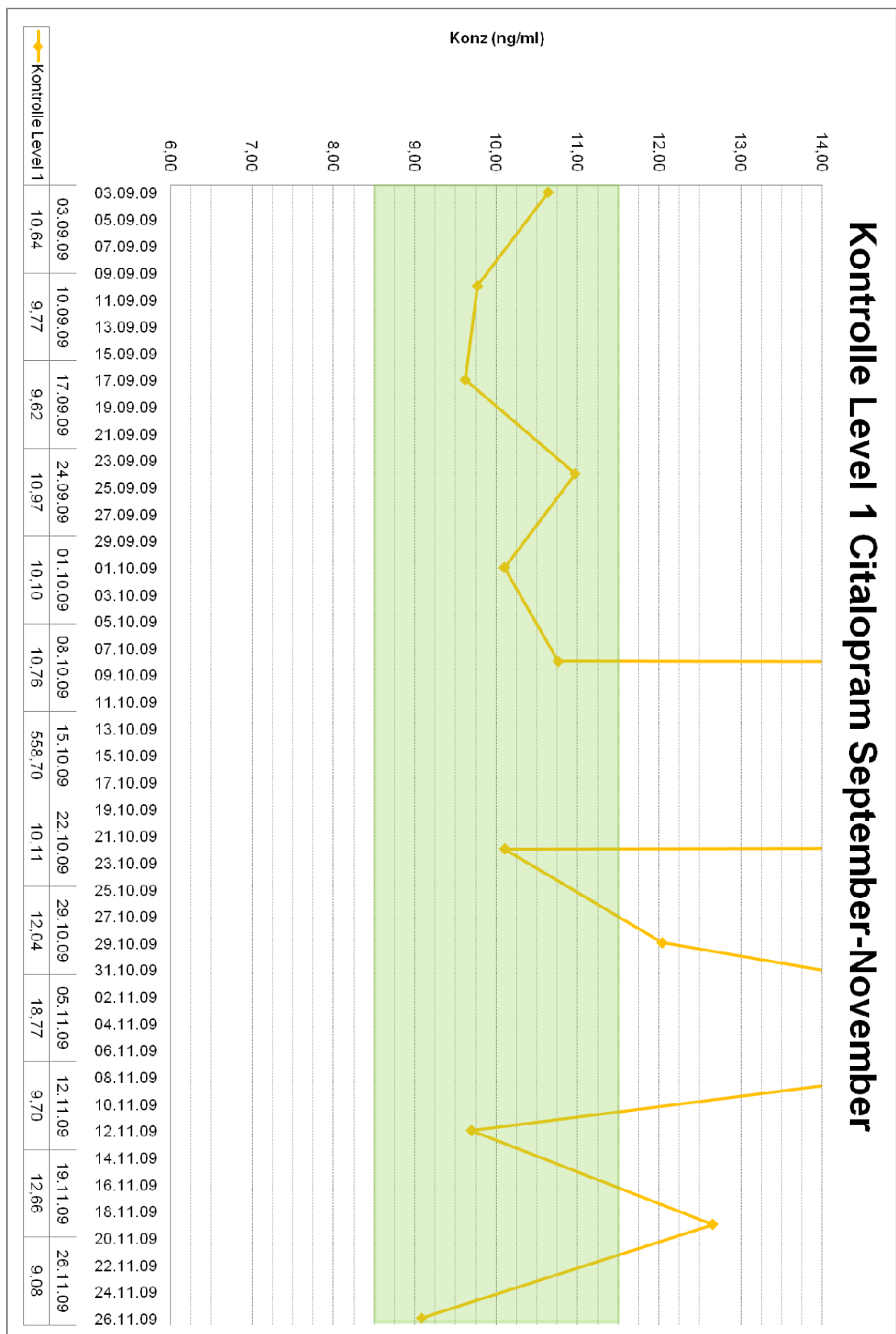


Abbildung 15: Kontrolle Level 1 Citalopram September-November (TDM 1a)

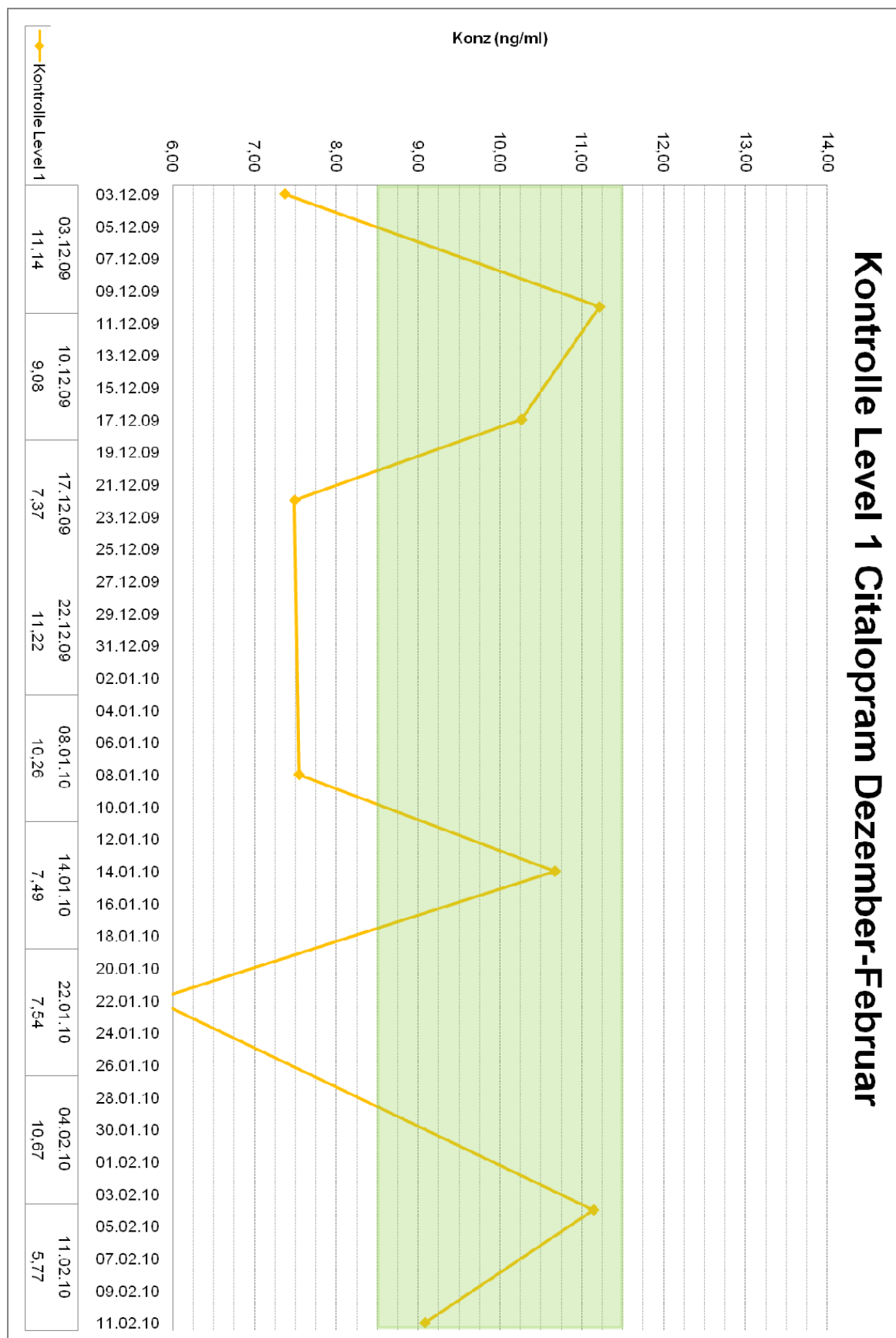


Abbildung 16: Kontrolle Level 1 Citalopram Dezember-Februar (TDM 1a)

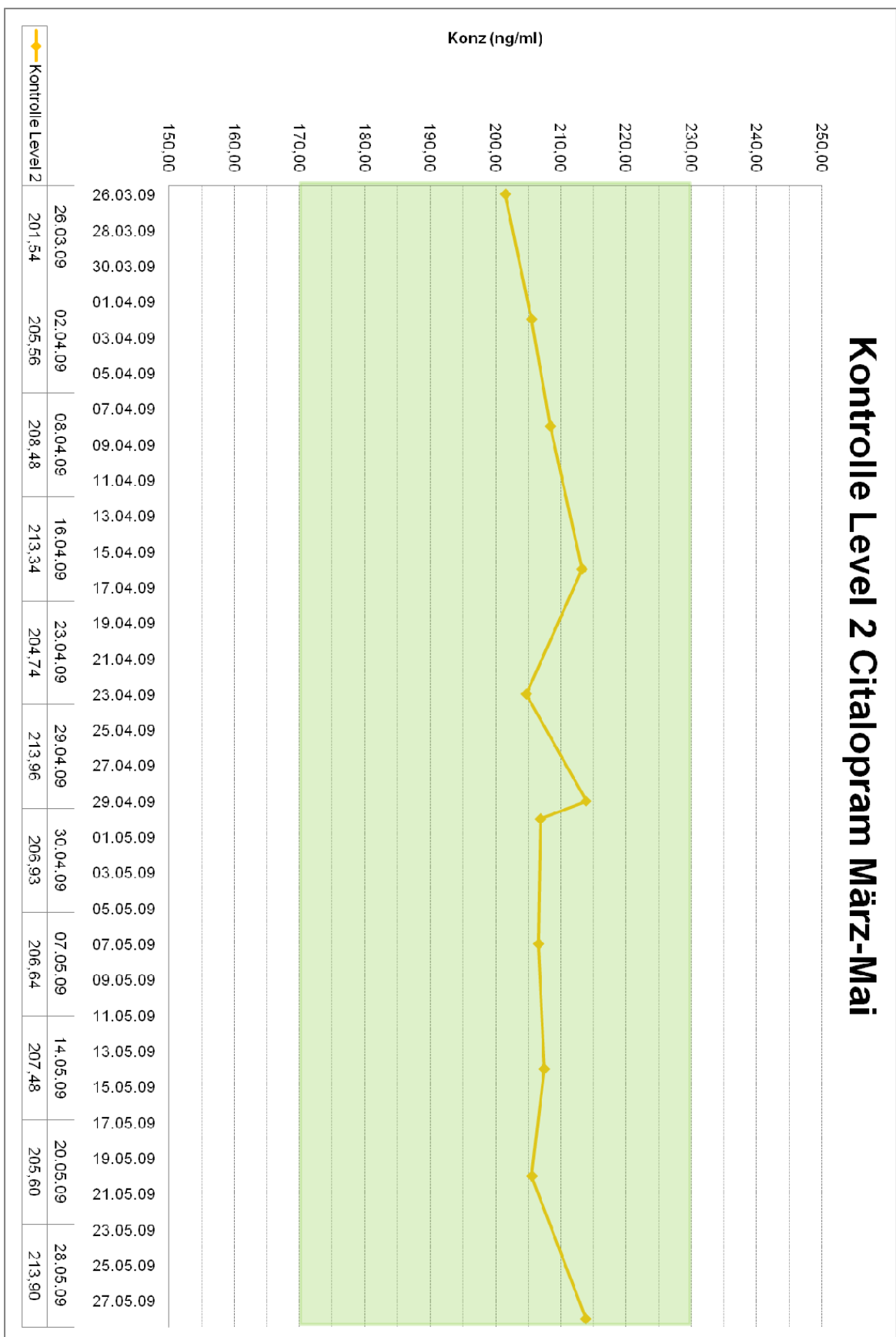


Abbildung 17: Kontrolle Level 2 Citalopram März-Mai (TDM 1a)

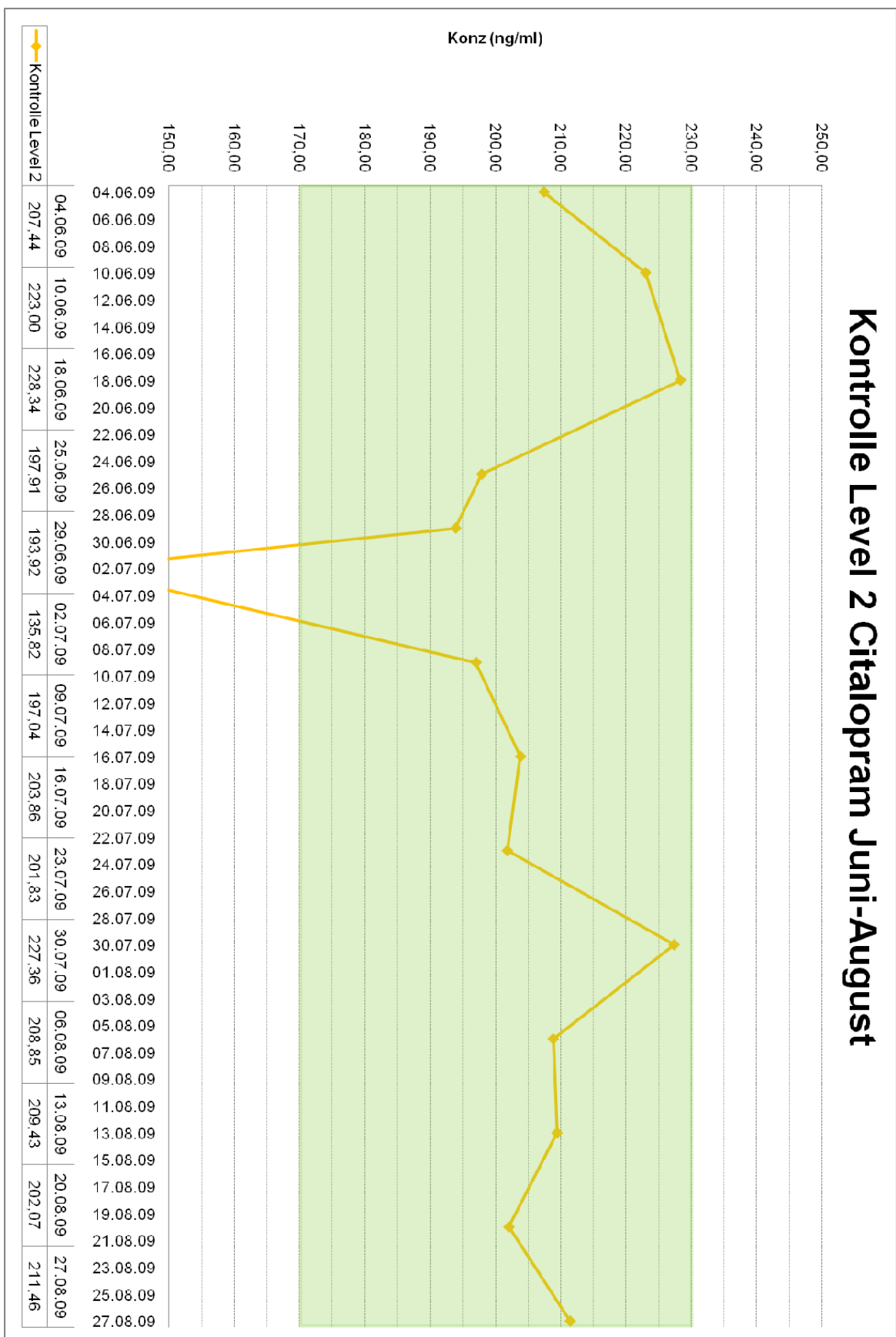


Abbildung 18: Kontrolle Level 2 Citalopram Juni-August (TDM 1a)

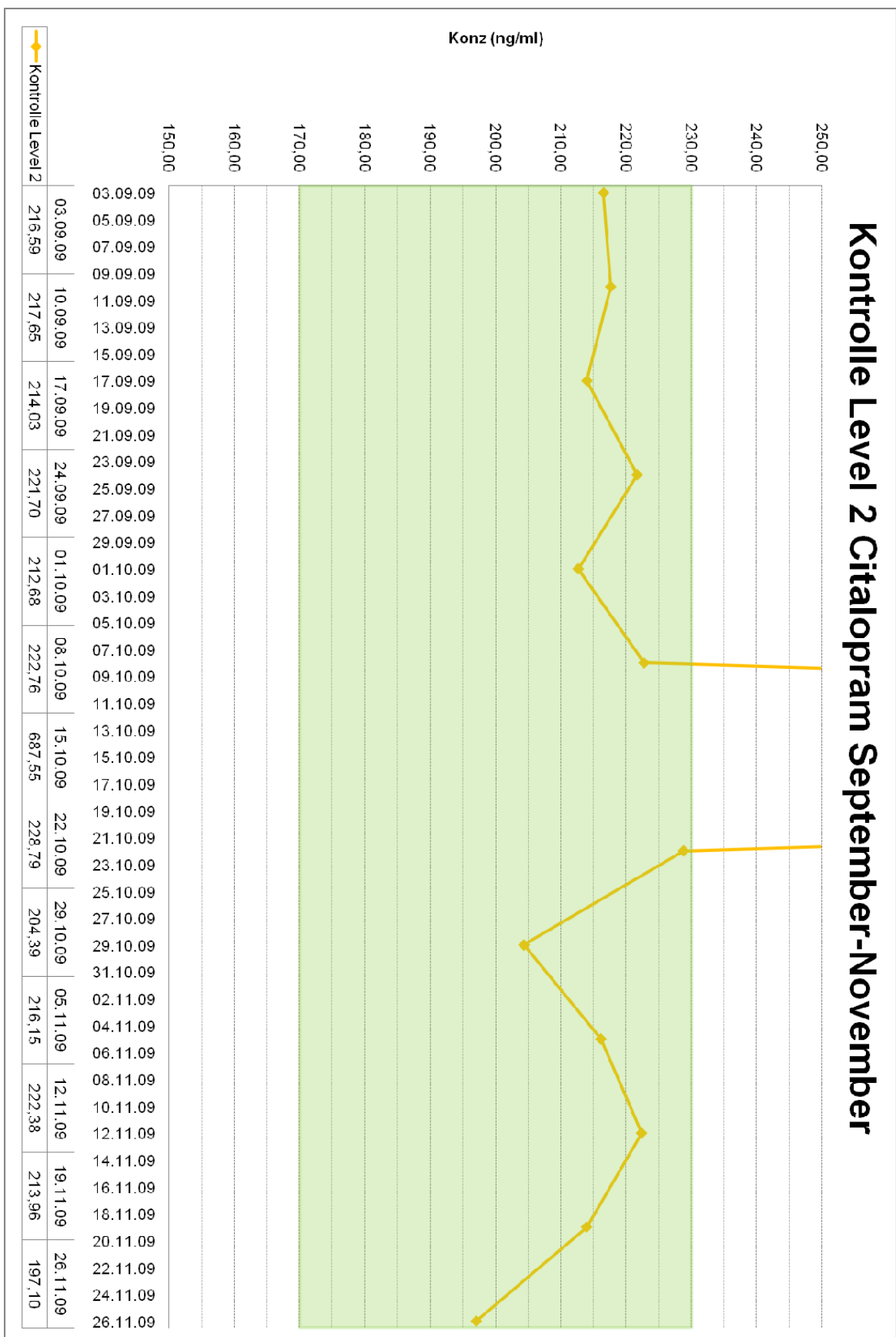


Abbildung 19: Kontrolle Level 2 Citalopram September-November (TDM 1a)

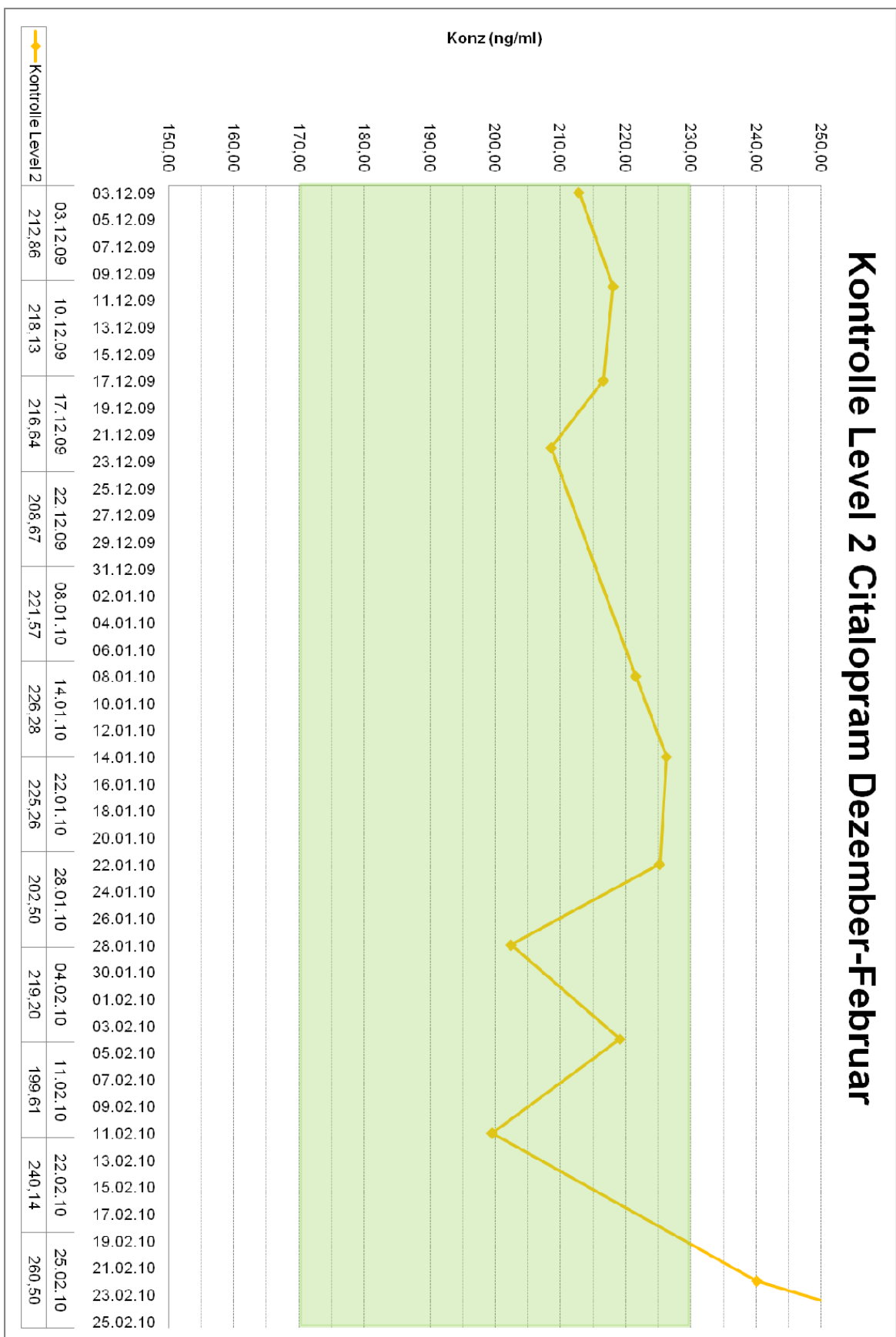


Abbildung 20: Kontrolle Level 2 Citalopram Dezember-Februar (TDM 1a)

3.4.3 Citalopram (TDM 2-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 10 ng/ml

Intervall Hersteller: 8,5 - 11,5 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	12,26	10,67	10,40	10,07
Standardabweichung	1,49	1,19	0,80	3,87
Variationskoeffizient	12,15%	11,17%	7,70%	38,41%
QUAMM	26,67%	13,29%	8,67%	47,63%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	50,07%	36,39%	24,36%	116,01%

Tabelle 6: Kontrolle Level 1 Citalopram (TDM 2)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 200 ng/ml

Intervall Hersteller: 170 - 230 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	217,61	207,40	212,06	223,06
Standardabweichung	17,78	8,46	11,80	14,03
Variationskoeffizient	8,17%	4,08%	5,56%	6,29%
QUAMM	12,22%	5,49%	8,27%	13,93%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	28,08%	13,22%	18,69%	23,99%

Tabelle 7: Kontrolle Level 2 Citalopram (TDM 2)

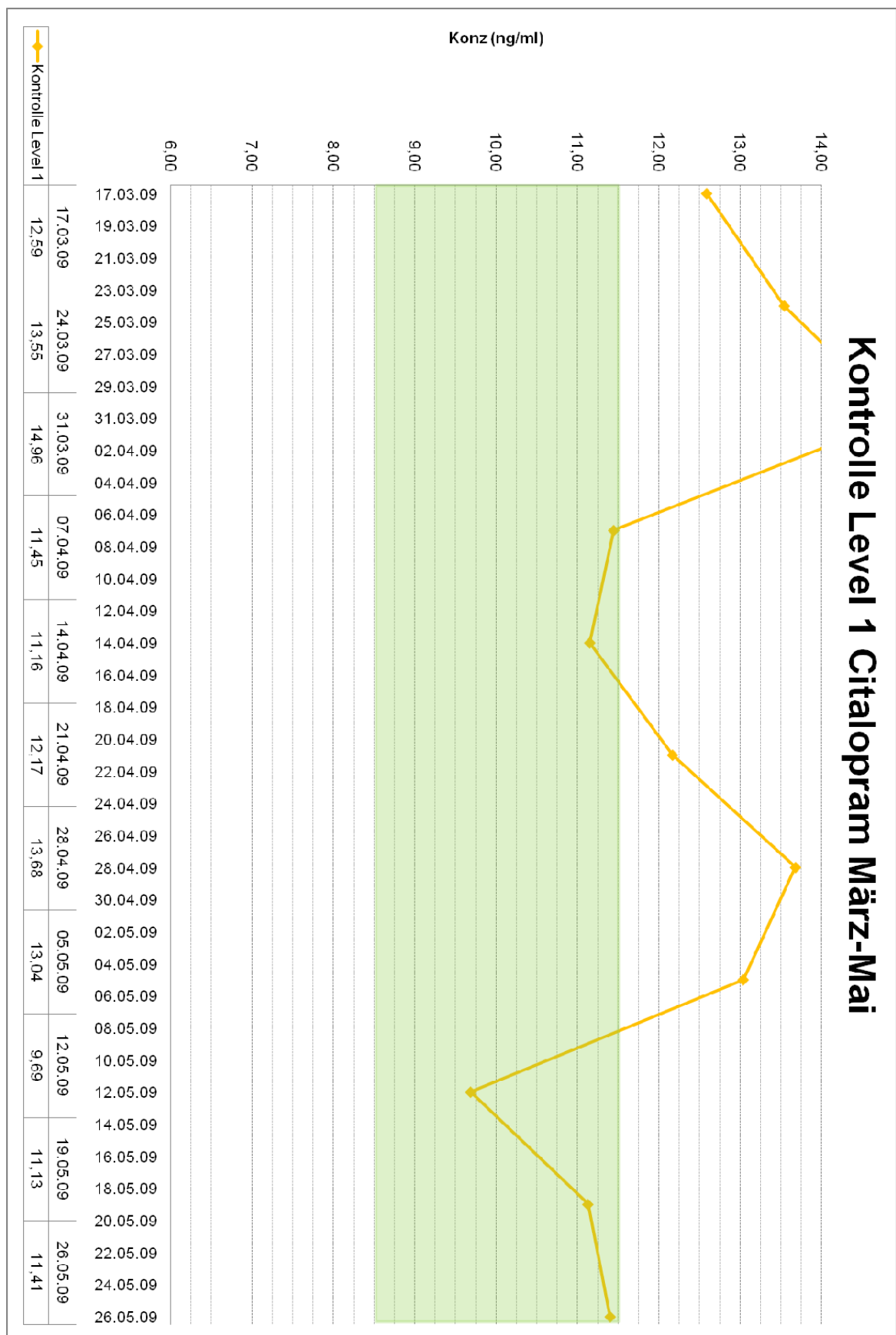


Abbildung 21: Kontrolle Level 1 Citalopram März-Mai (TDM 2)

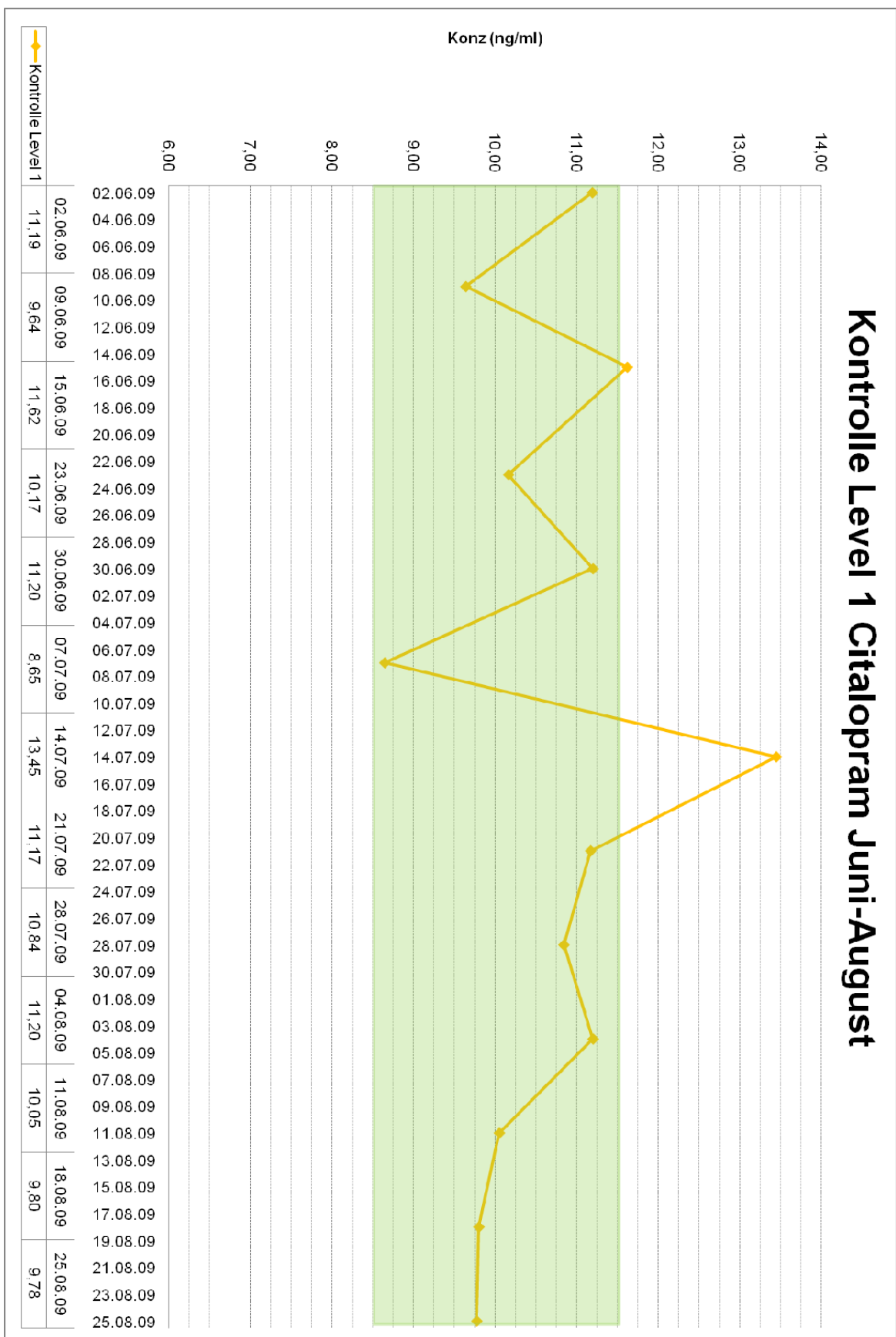


Abbildung 22: Kontrolle Level 1 Citalopram Juni-August (TDM 2)

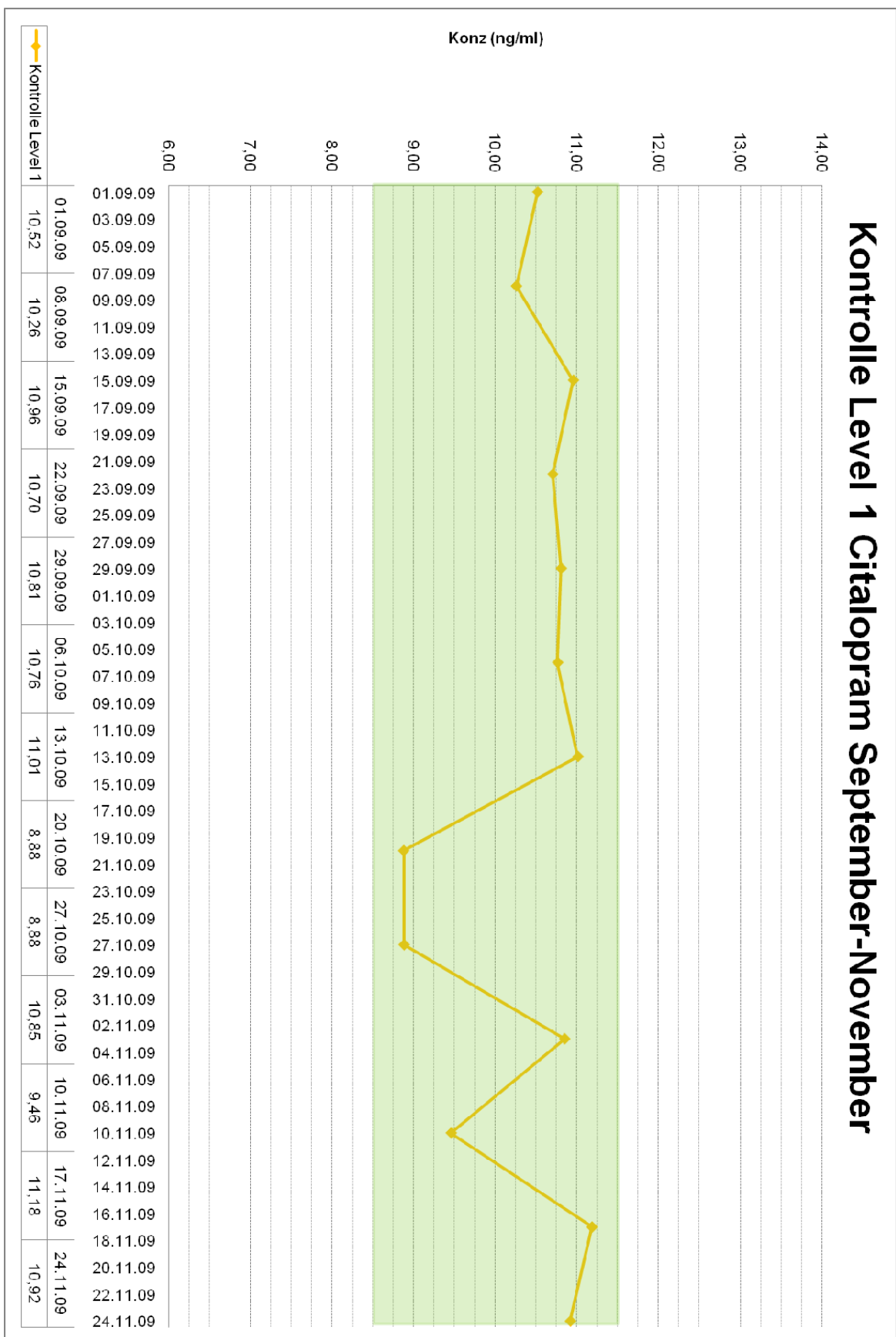


Abbildung 23: Kontrolle Level 1 Citalopram September-November (TDM 2)

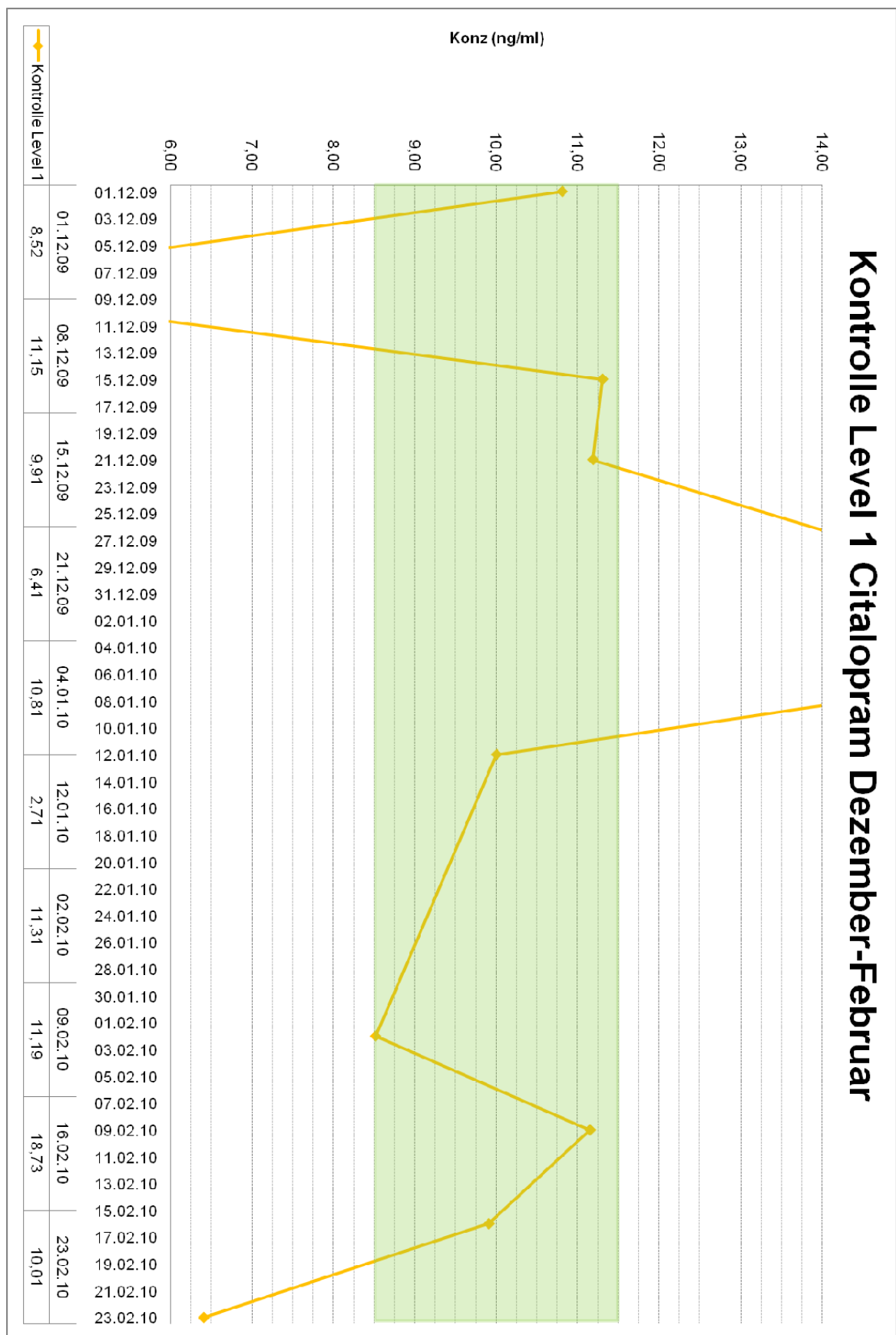


Abbildung 24: Kontrolle Level 1 Citalopram Dezember-Februar (TDM 2)

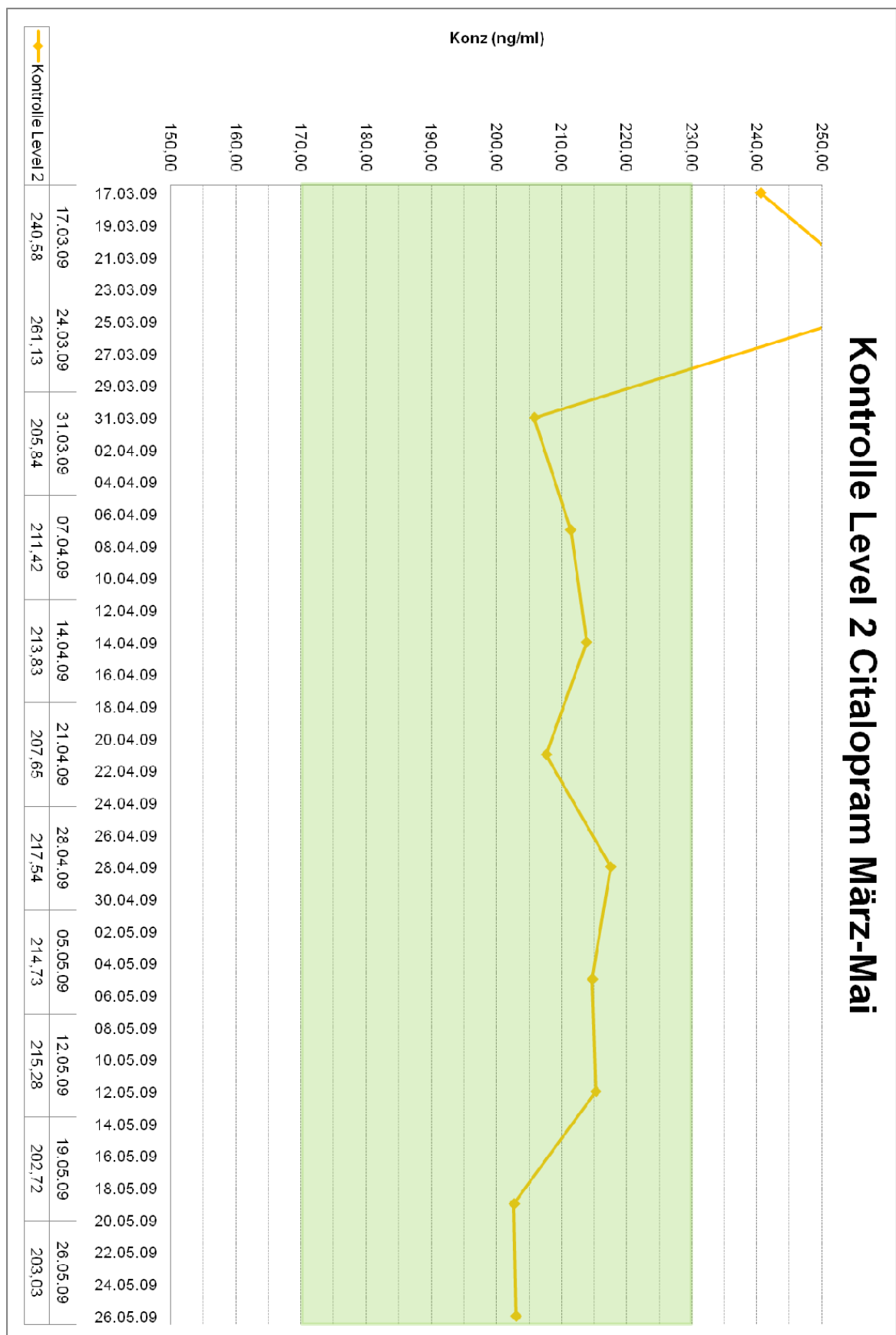


Abbildung 25: Kontrolle Level 2 Citalopram März-Mai (TDM 2)

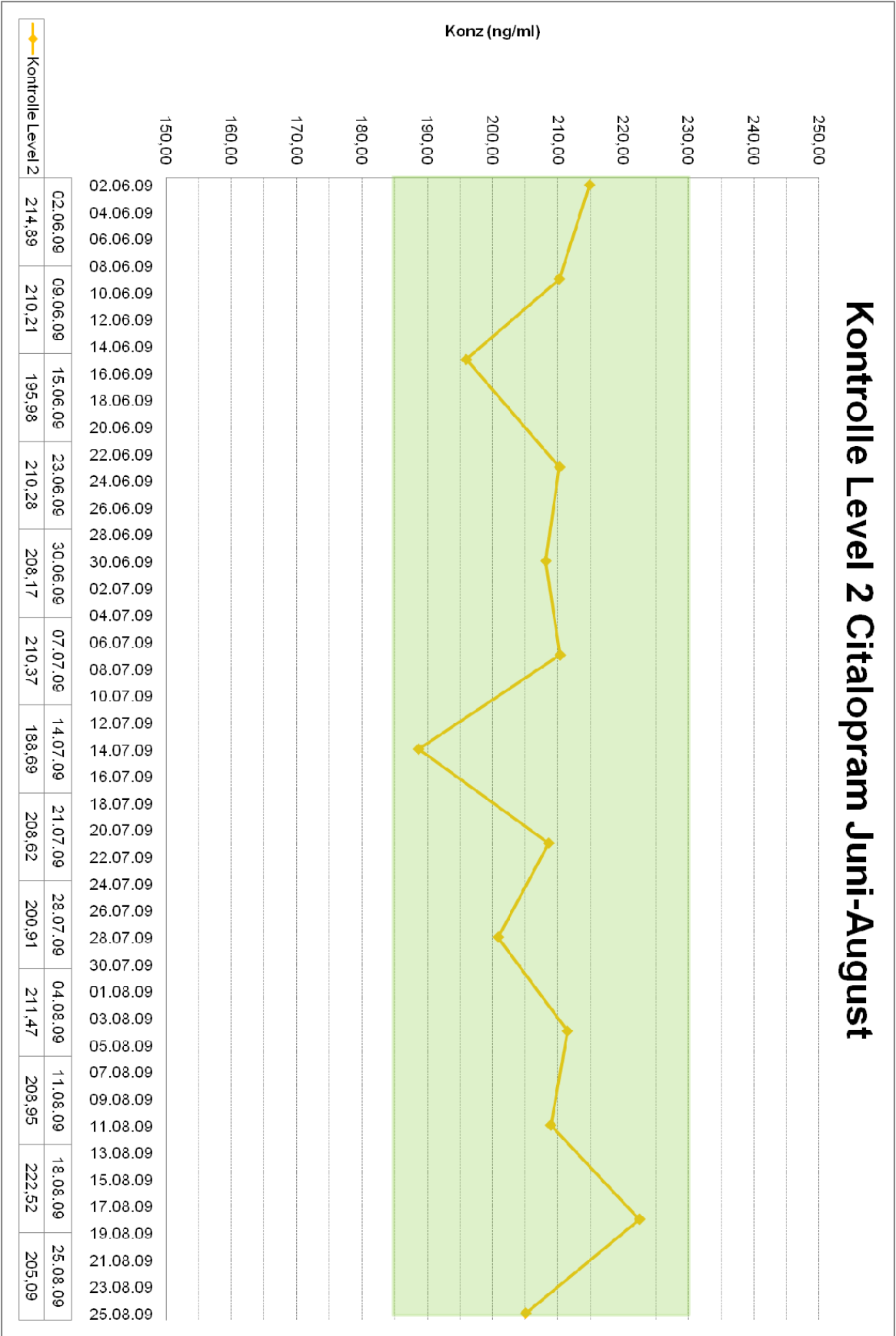


Abbildung 26: Kontrolle Level 2 Citalopram Juni-August (TDM 2)

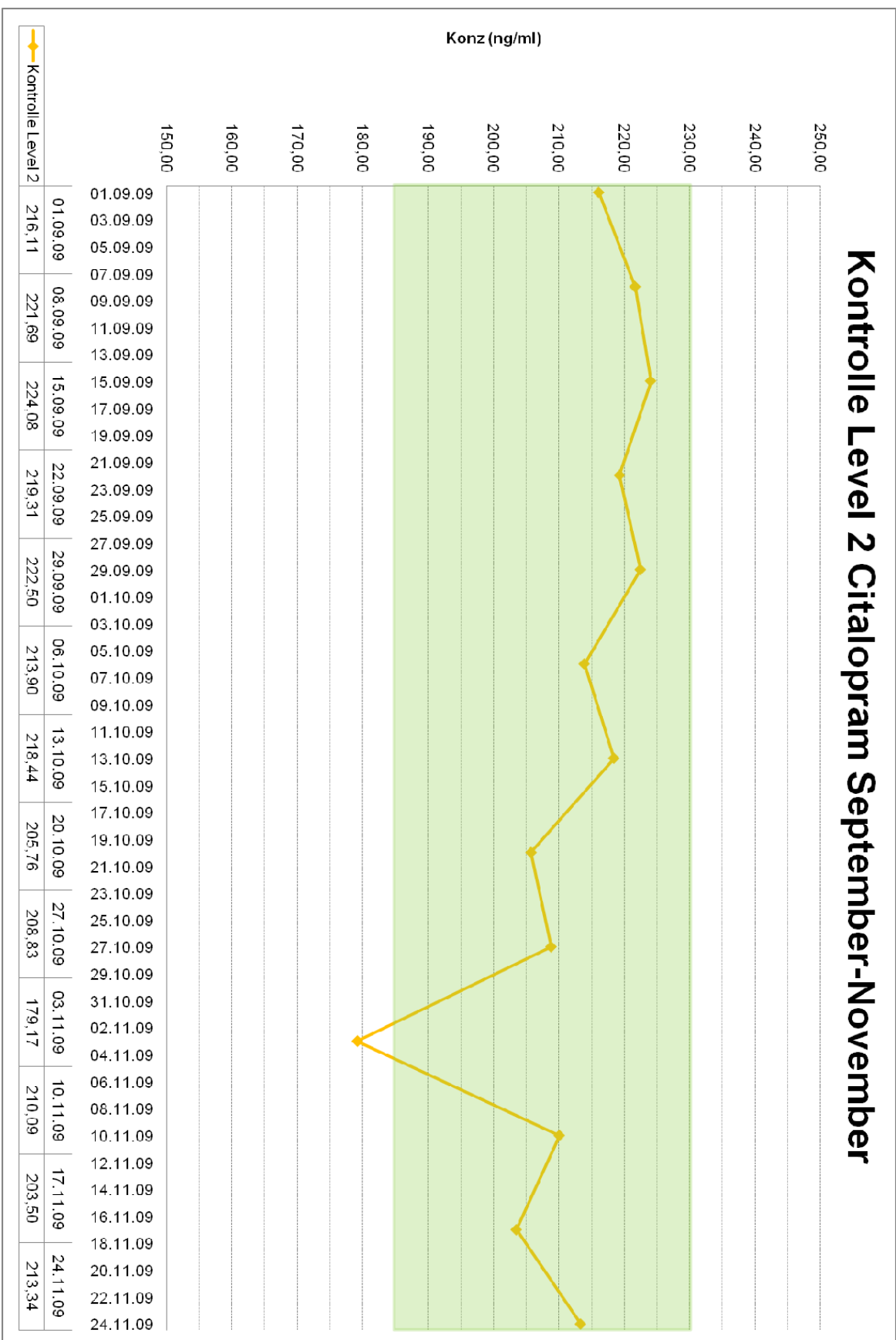


Abbildung 27: Kontrolle Level 2 Citalopram September-November (TDM 2)

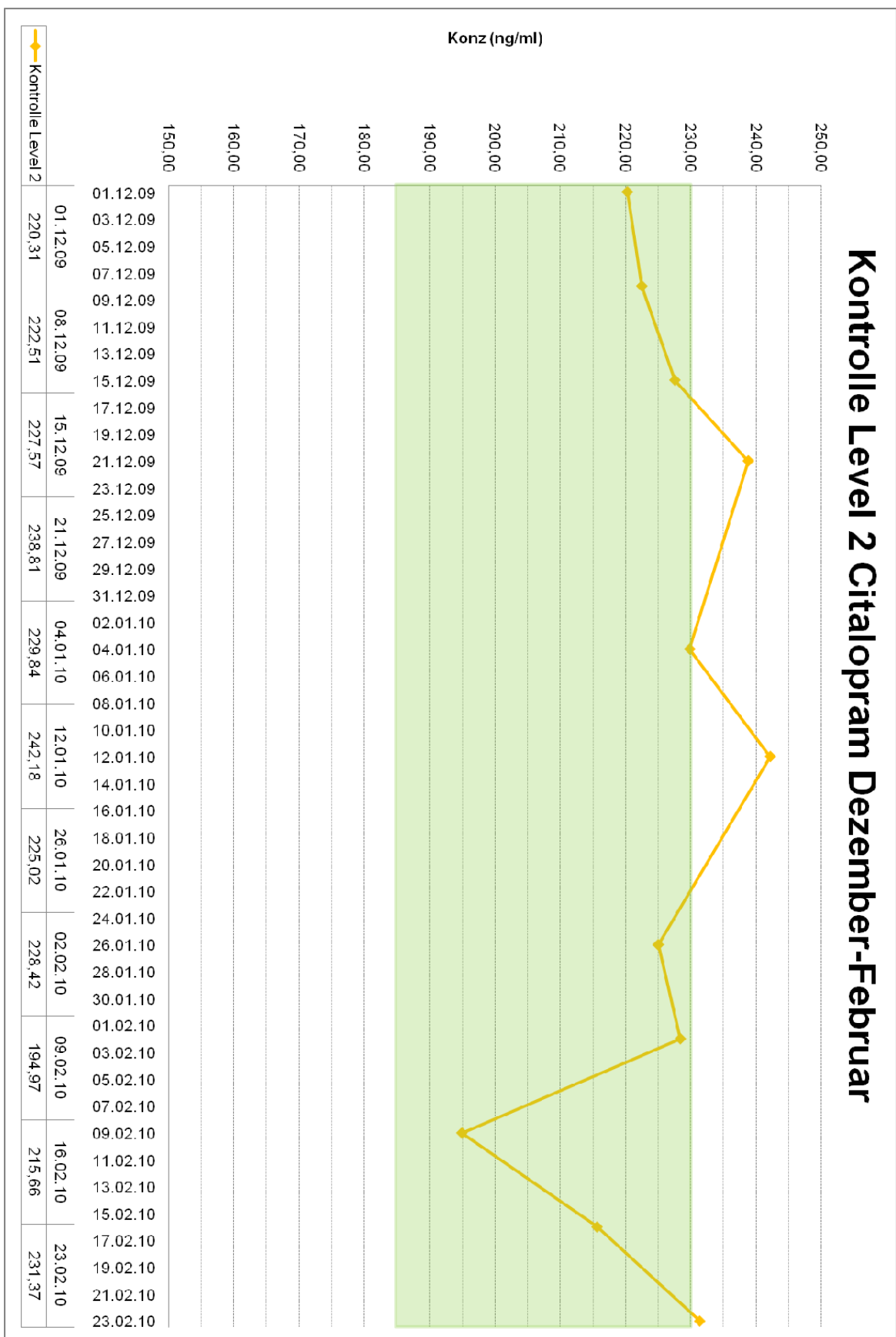


Abbildung 28: Kontrolle Level 2 Citalopram Dezember-Februar (TDM 2)

3.4.4 Clomipramin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 54,3 ng/ml
 August 2009 bis Februar 2010 56 ng/ml
 Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 43,4 - 65,2 ng/ml (~20%)
 August 2009 bis Februar 2010 44,8 - 67,2 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	55,42	53,95	67,62	57,12
Standardabweichung	4,26	4,23	18,77	8,06
Variationskoeffizient	7,69%	7,84%	27,75%	14,12%
QUAMM	7,82%	7,38%	38,21%	13,88%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	23,65%	23,39%	102,65%	43,25%

Tabelle 8: Serumkontrolle Level I Clomipramin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 284 ng/ml
 August 2009 bis Februar 2010 284 ng/ml
 Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 228 - 341 ng/ml (~20%)
 August 2009 bis Februar 2010 227 - 341 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	300,65	285,28	320,44	303,24
Standardabweichung	12,41	13,60	38,32	18,48
Variationskoeffizient	4,13%	4,77%	11,96%	6,09%
QUAMM	7,21%	3,97%	18,21%	9,19%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	14,36%	14,37%	42,46%	20,66%

Tabelle 9: Serumkontrolle Level II Clomipramin (TCA)

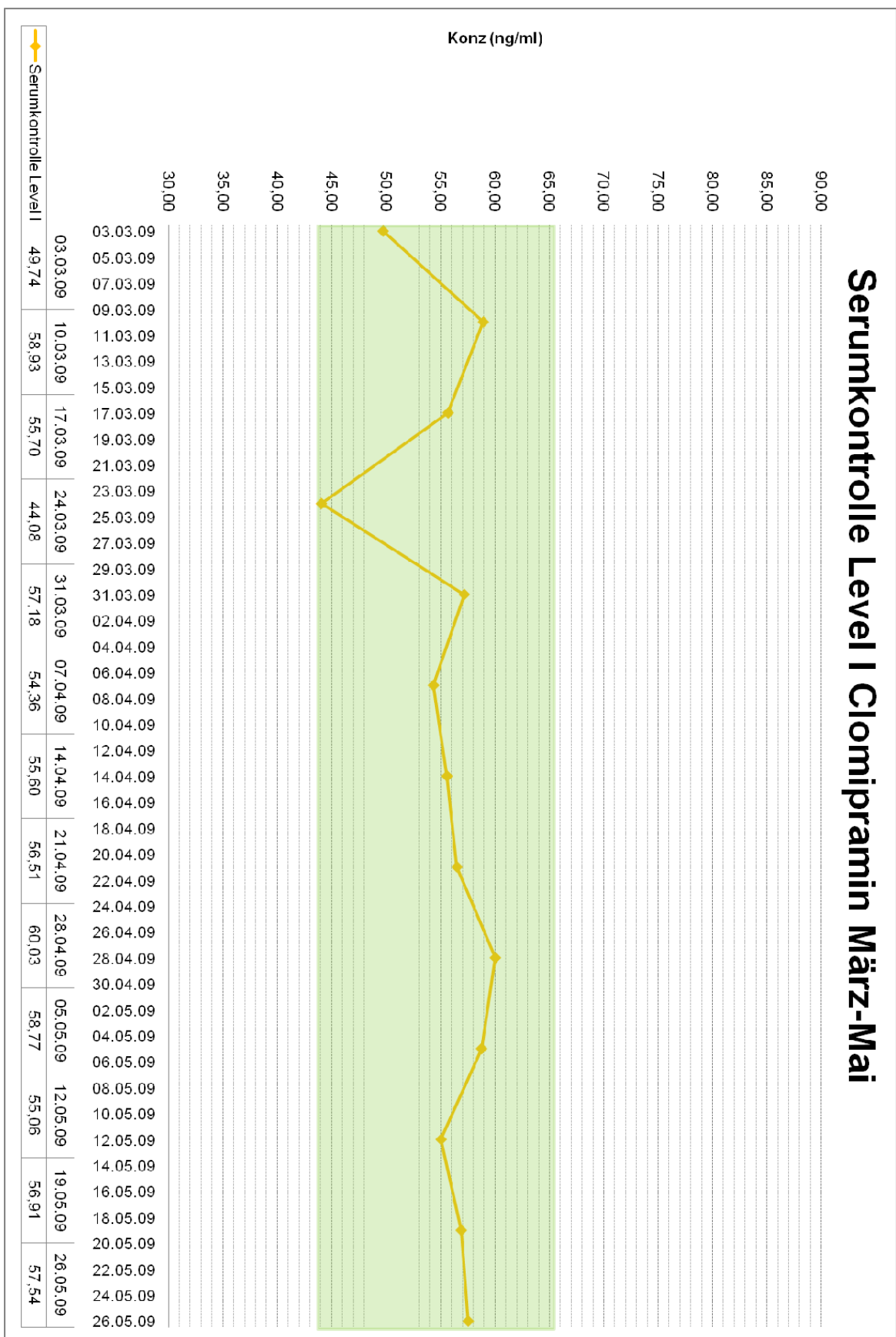


Abbildung 29: Serumkontrolle Level I Clomipramin März-Mai (TCA)

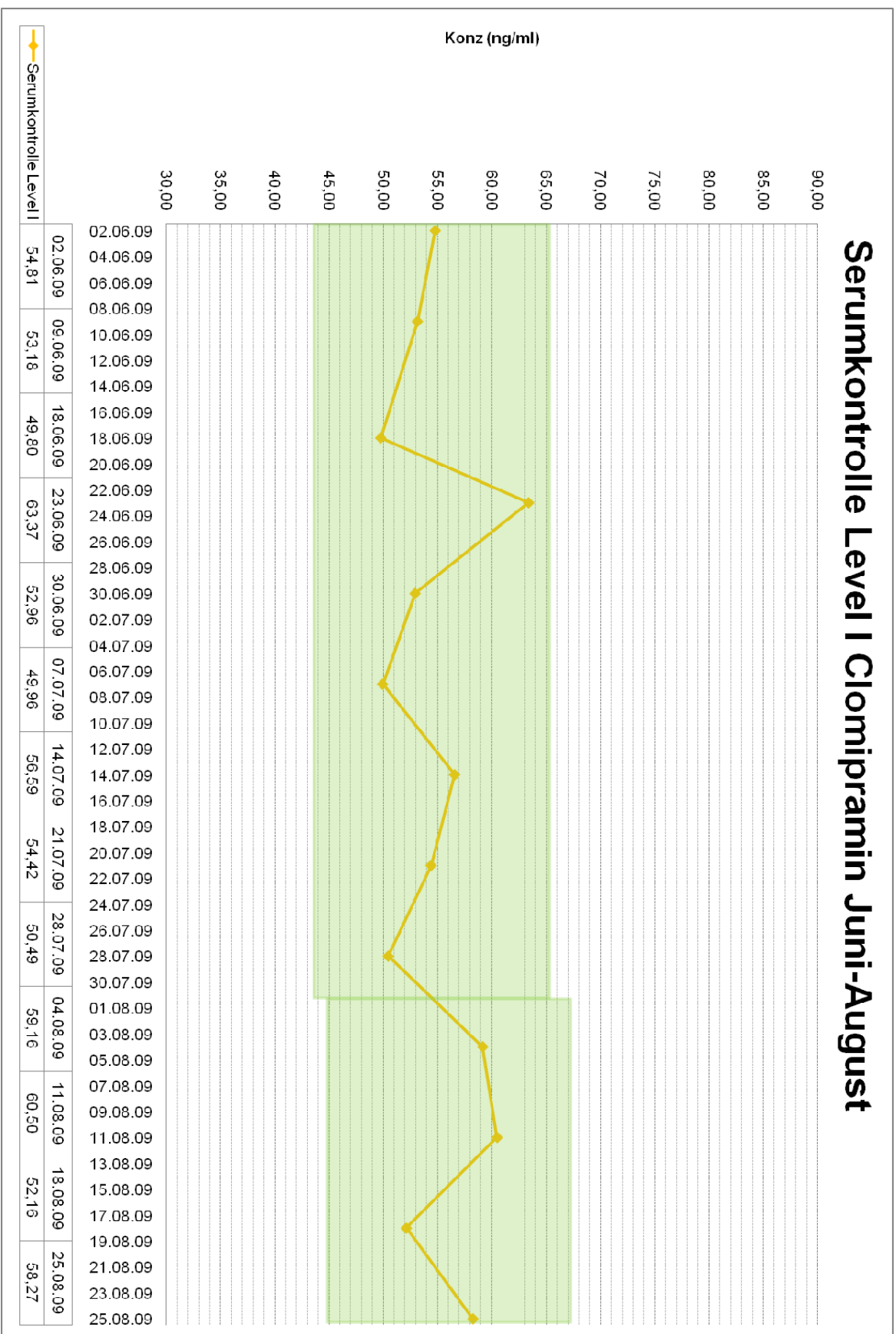


Abbildung 30: Serumkontrolle Level I Clomipramin Juni-August (TCA)

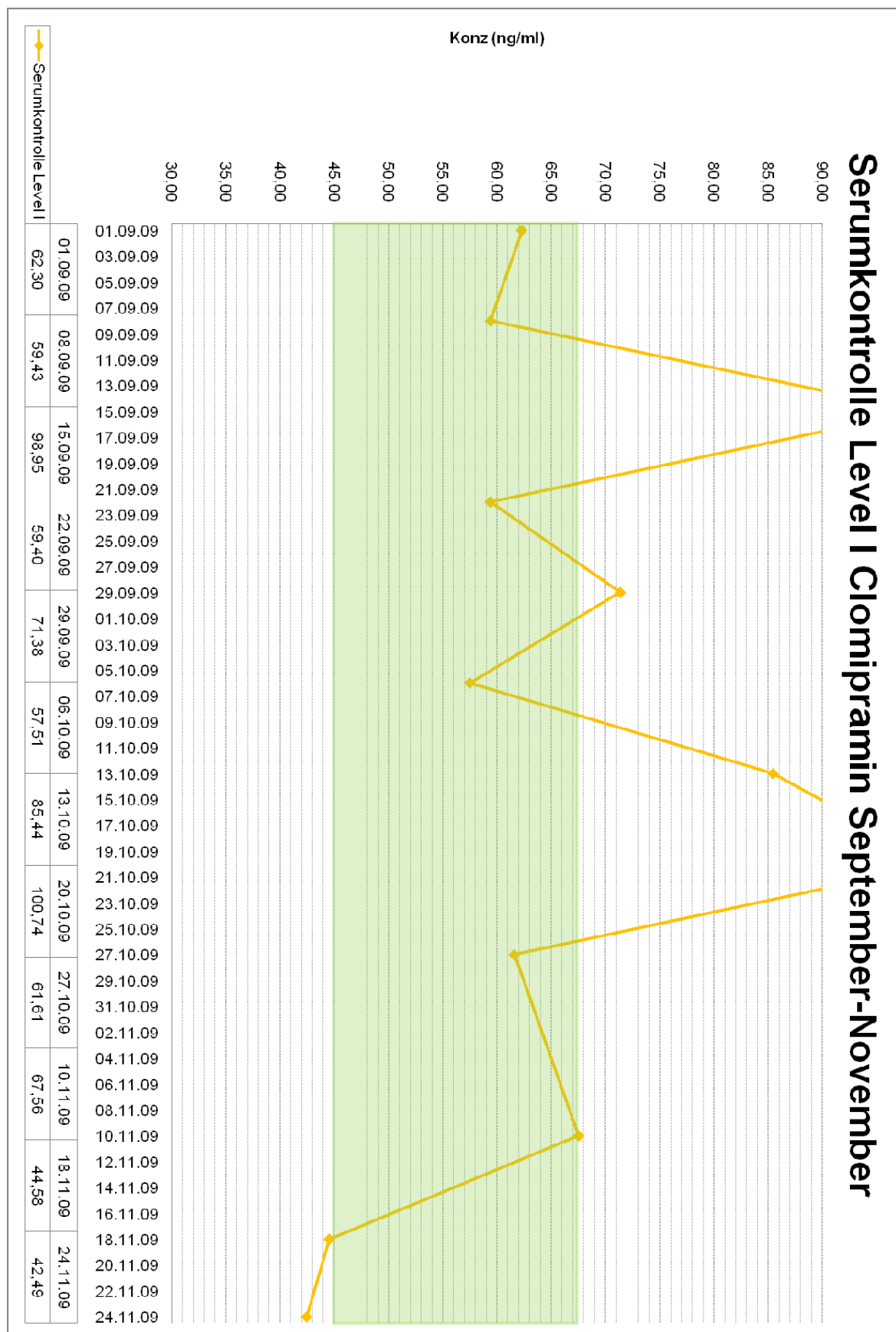


Abbildung 31: Serumkontrolle Level I Clomipramin September-November (TCA)

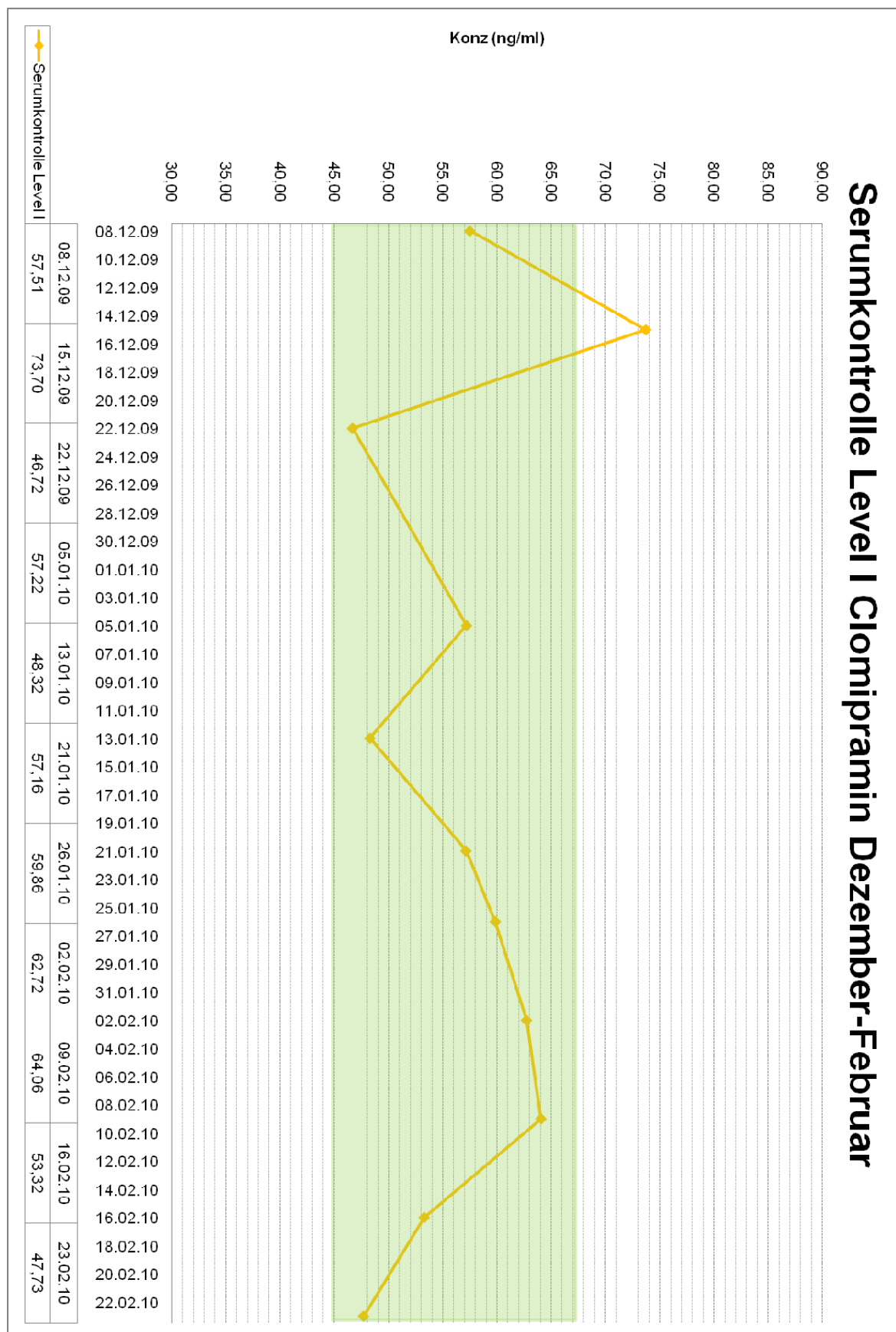


Abbildung 32: Serumkontrolle Level I Clomipramin Dezember-Februar (TCA)

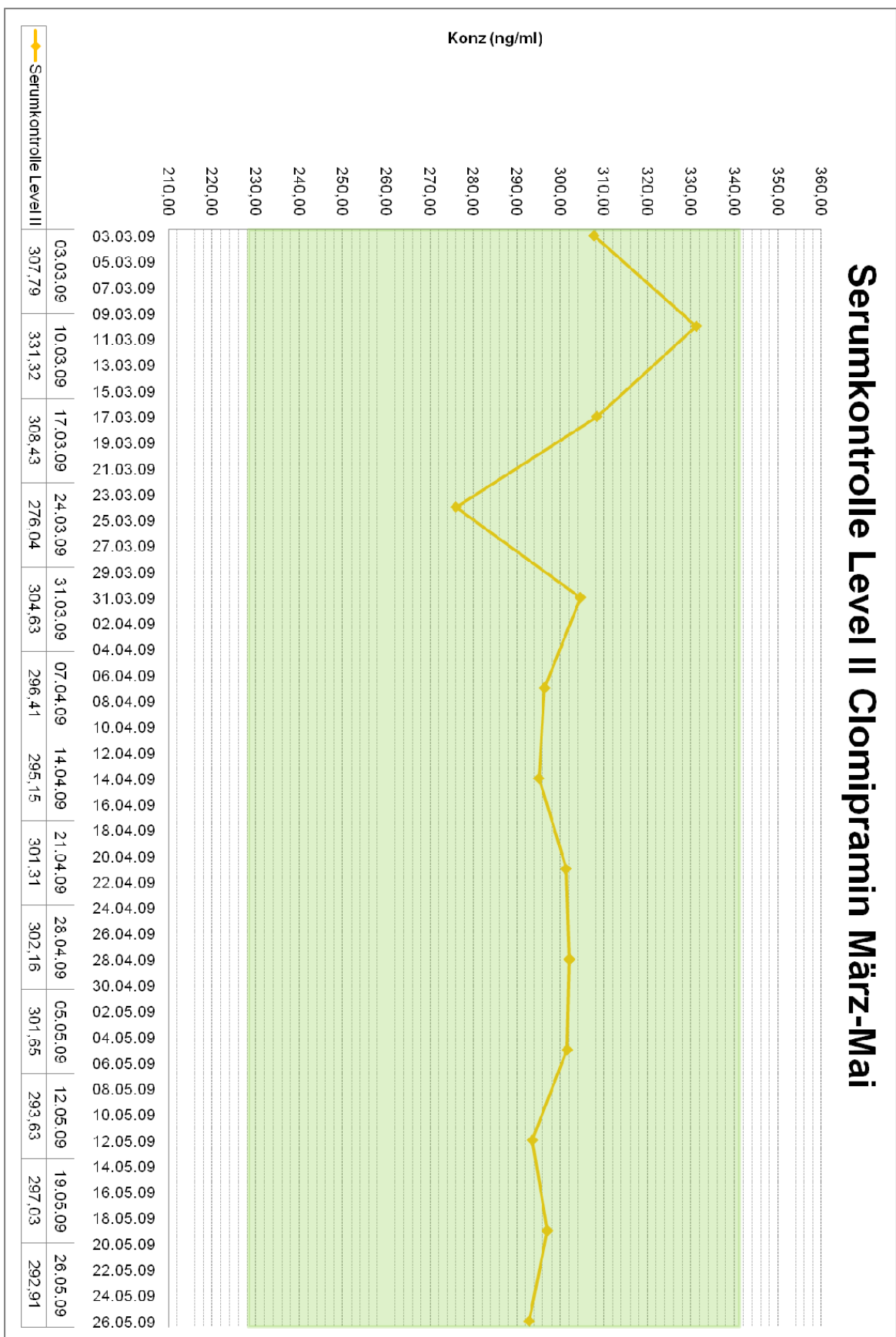


Abbildung 33: Serumkontrolle Level II Clomipramin März-Mai (TCA)

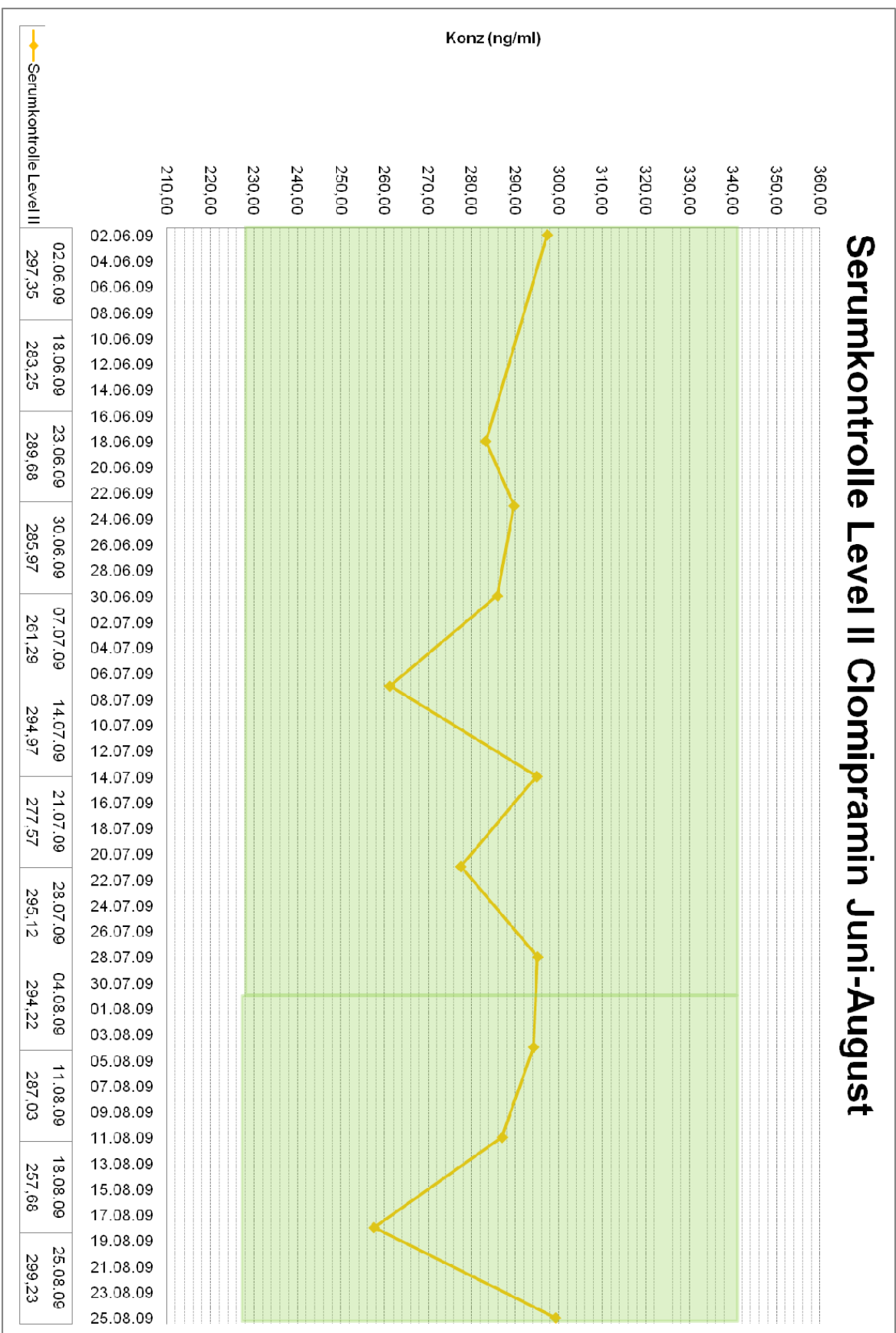


Abbildung 34: Serumkontrolle Level II Clomipramin Juni-August (TCA)

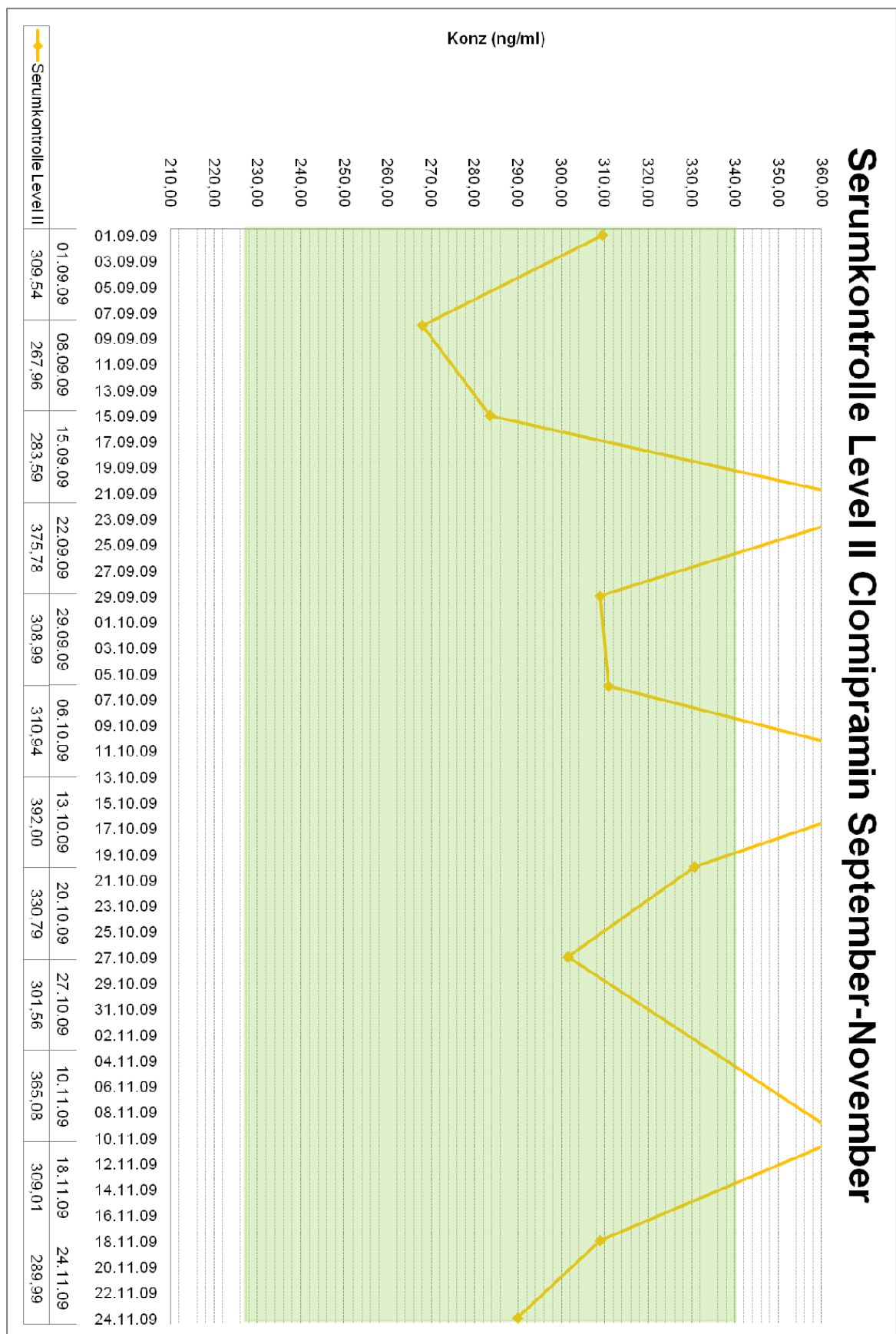


Abbildung 35: Serumkontrolle Level II Clomipramin September-November (TCA)

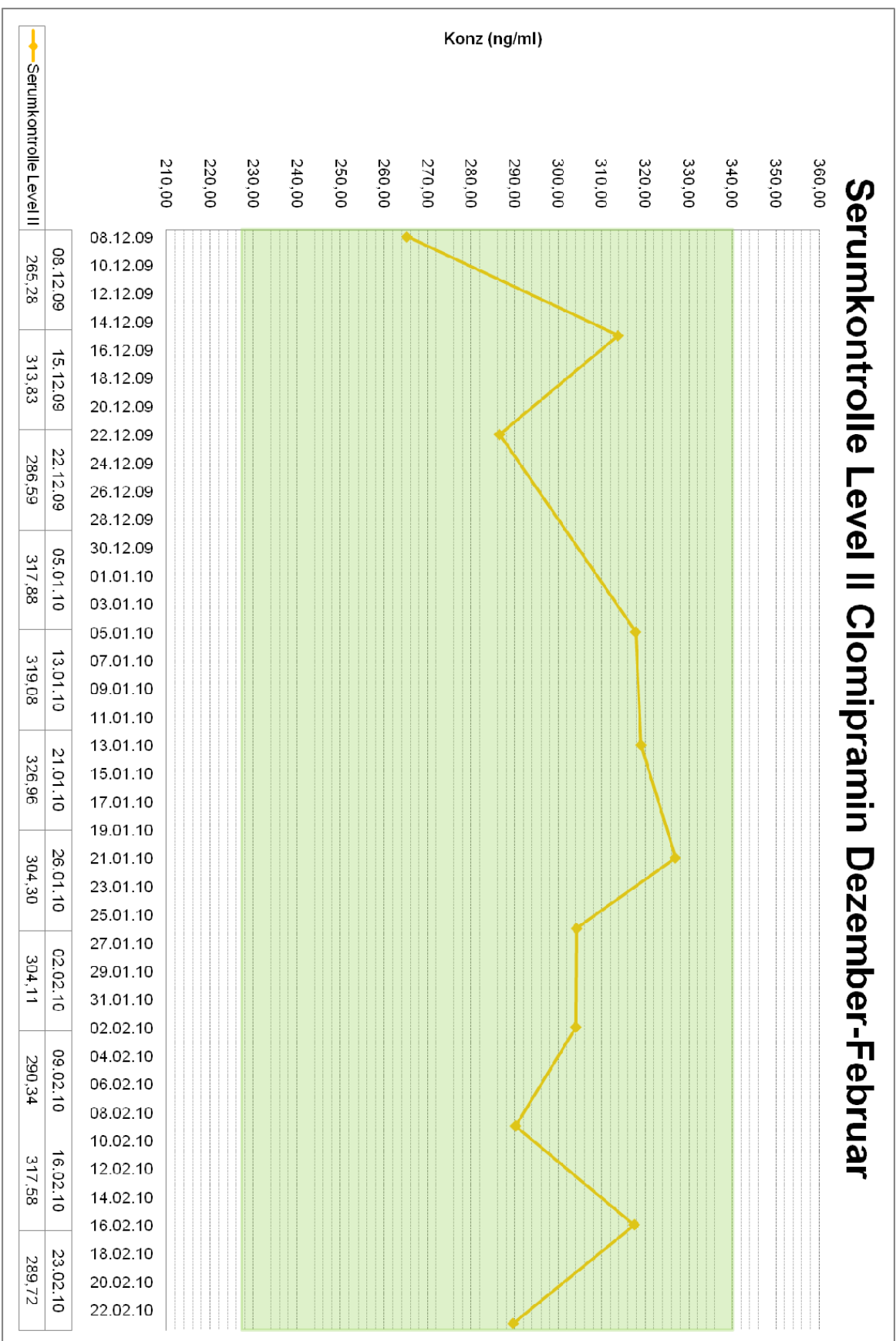


Abbildung 36: Serumkontrolle Level II Clomipramin Dezember-Februar (TCA)

3.4.5 Desipramin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 61,4 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 61,9 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 49,2 - 73,7 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 49,5 - 74,3 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	62,92	60,66	58,01	60,87
Standardabweichung	2,86	2,56	5,28	1,89
Variationskoeffizient	4,54%	4,22%	9,11%	3,10%
QUAMM	5,11%	4,11%	10,34%	3,35%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	14,18%	12,55%	26,37%	9,29%

Tabelle 10: Serumkontrolle Level I Desipramin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 309 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 310 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 247 - 371 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 248 - 372 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	319,20	307,65	318,96	313,73
Standardabweichung	6,30	8,25	14,66	15,95
Variationskoeffizient	1,97%	2,68%	4,59%	5,08%
QUAMM	3,84%	2,53%	5,38%	30,53%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	6,95%	8,02%	14,47%	15,48%

Tabelle 11: Serumkontrolle Level II Desipramin (TCA)

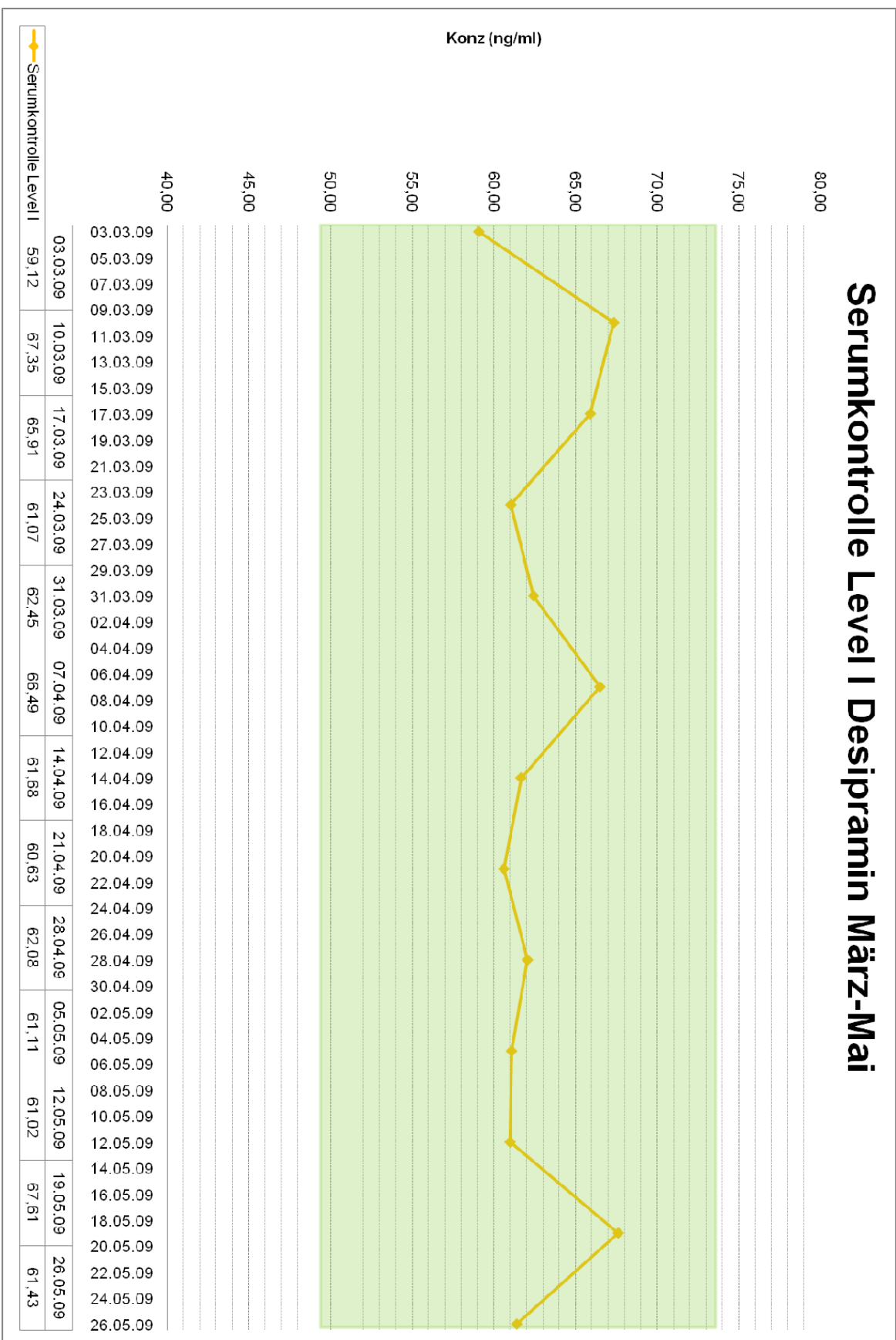


Abbildung 37: Serumkontrolle Level I Desipramin März-Mai (TCA)

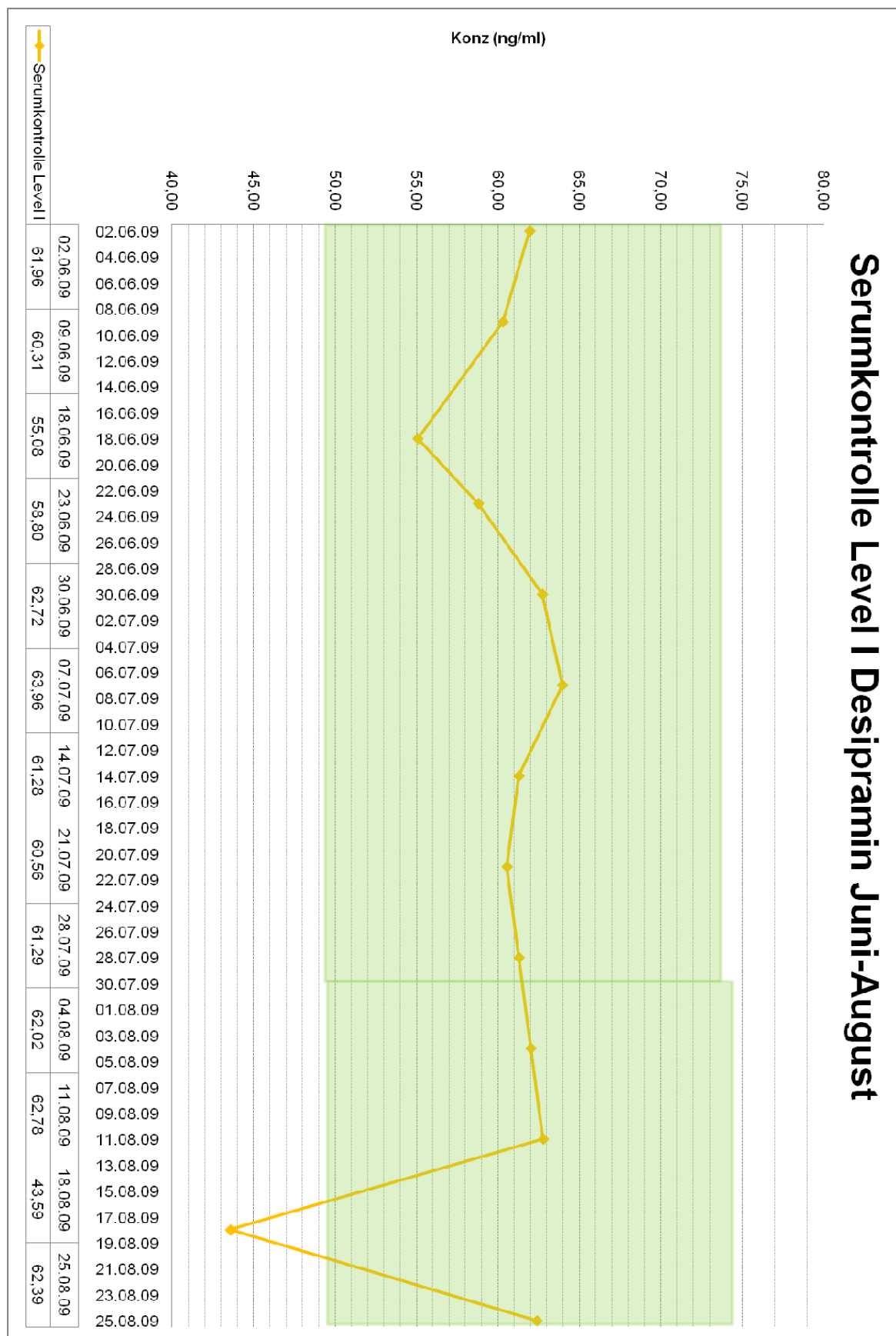


Abbildung 38: Serumkontrolle Level I Desipramin Juni-August (TCA)

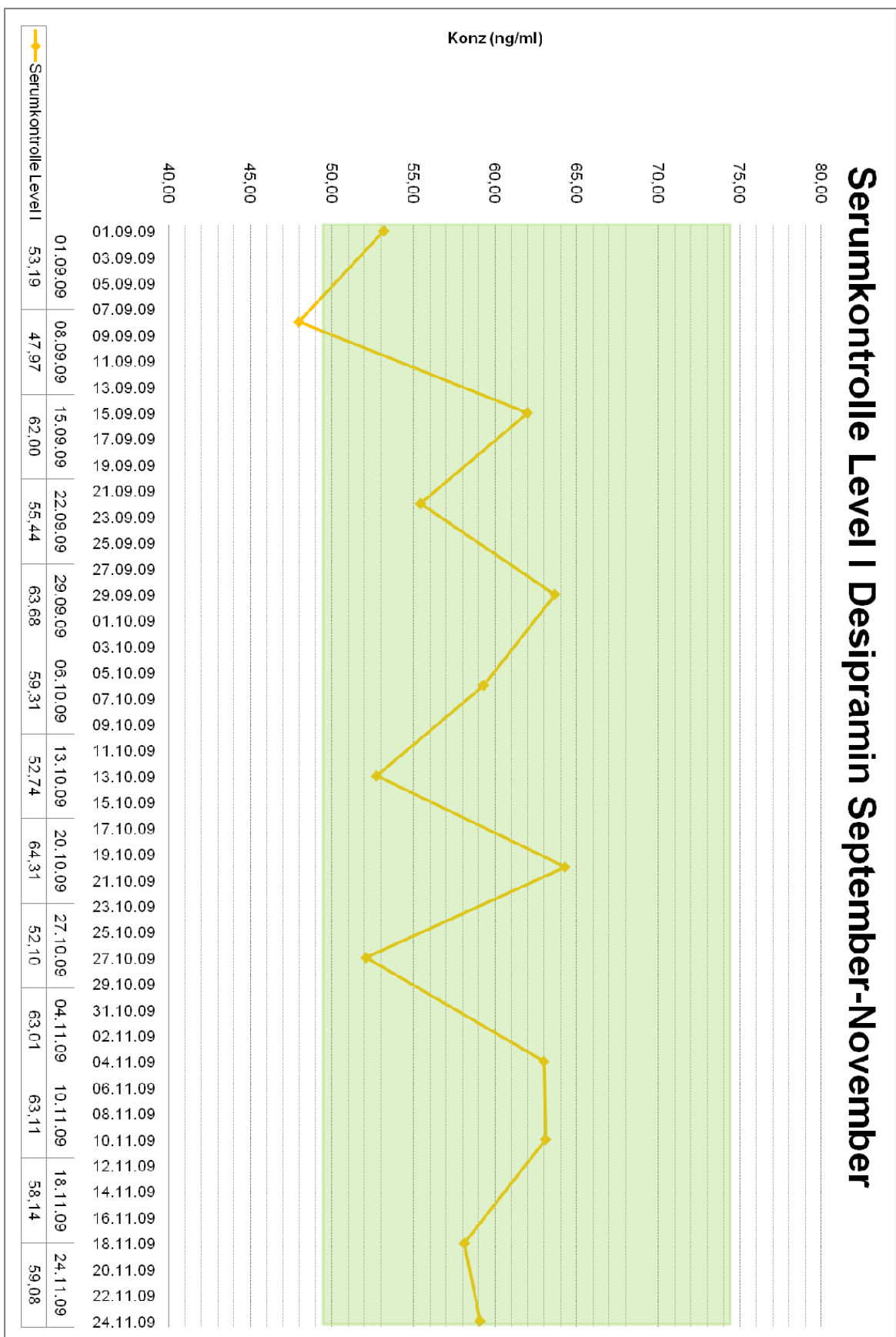


Abbildung 39: Serumkontrolle Level I Desipramin September-November (TCA)

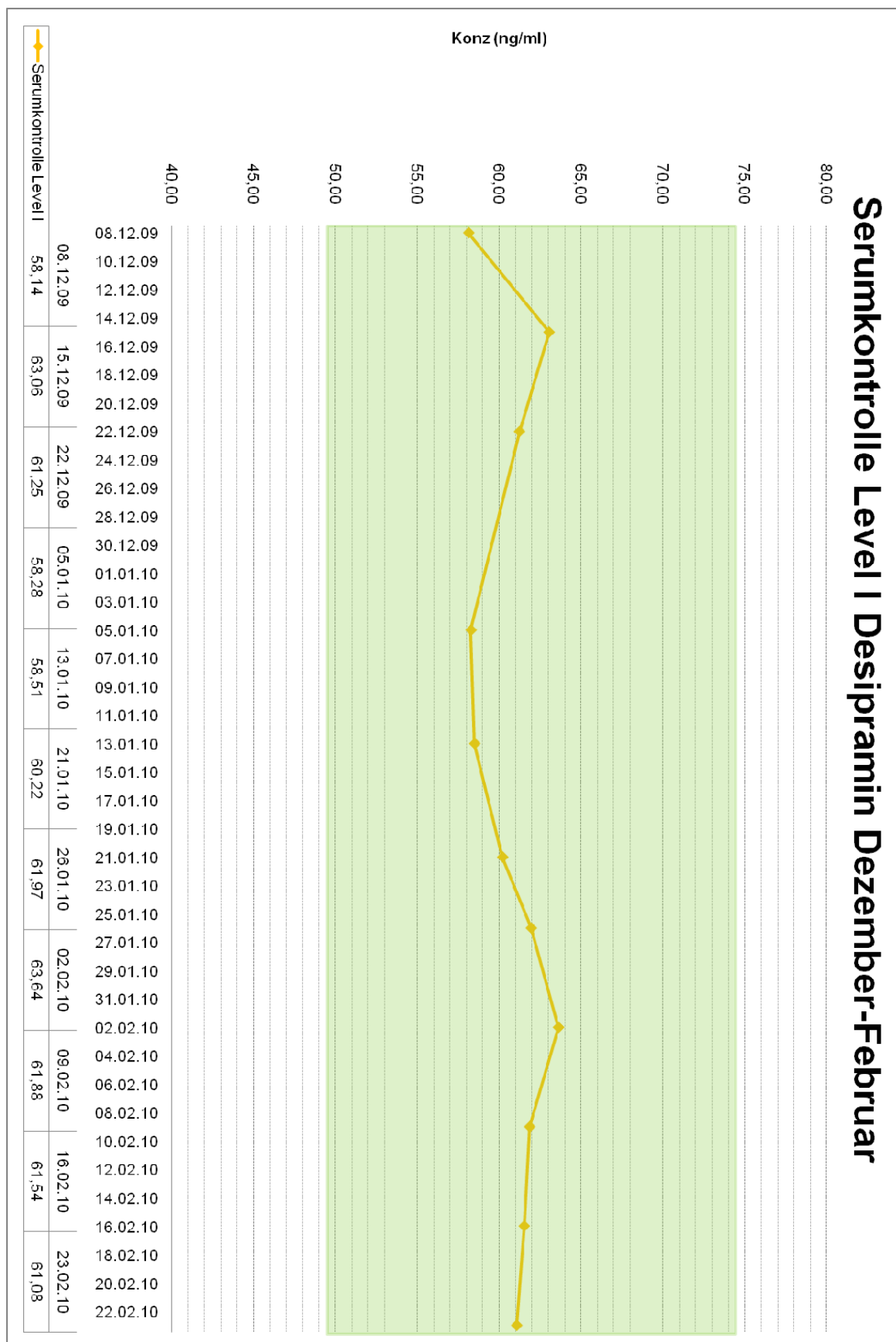


Abbildung 40: Serumkontrolle Level I Desipramin Dezember-Februar (TCA)

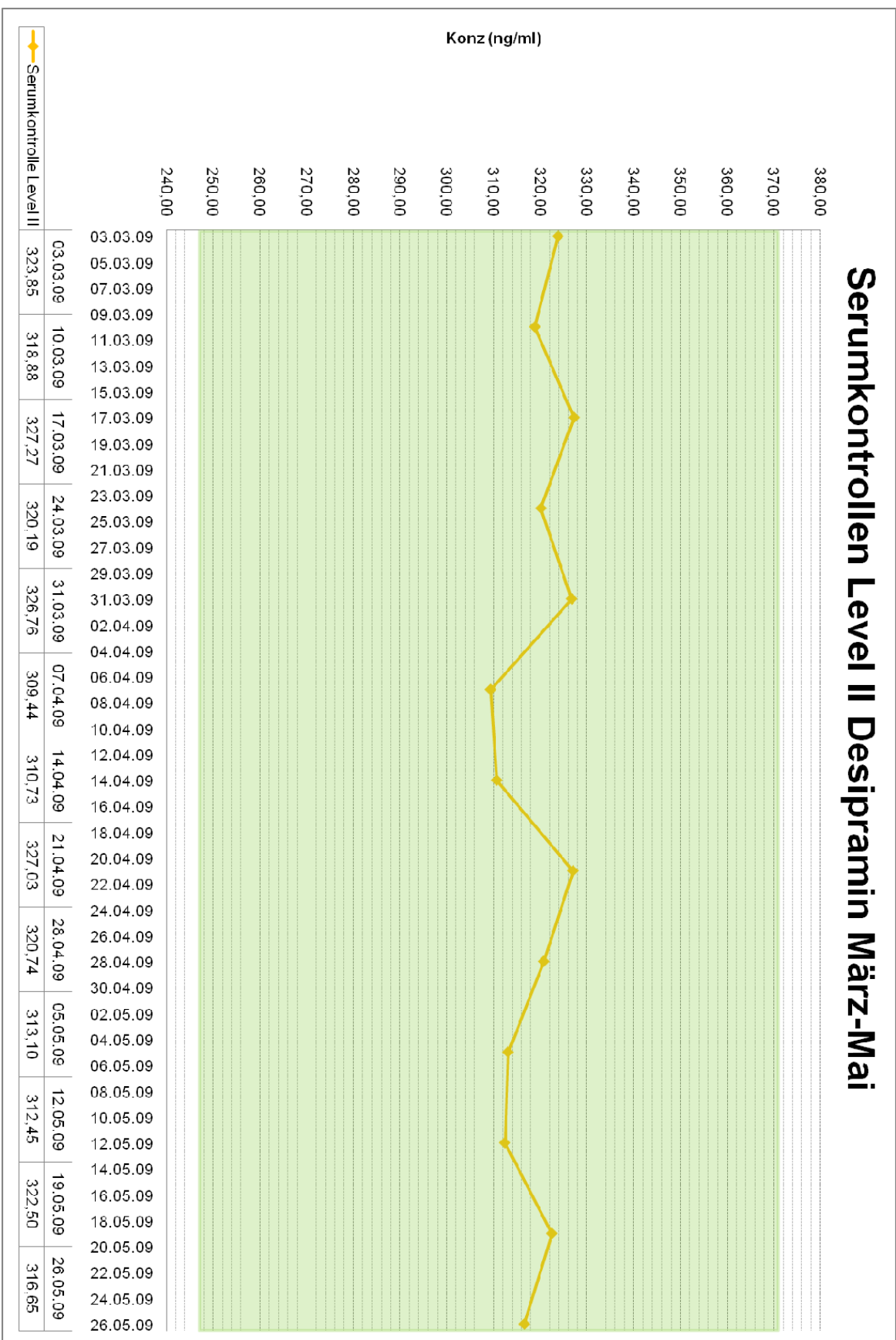


Abbildung 41: Serumkontrolle Level II Desipramin März-Mai (TCA)

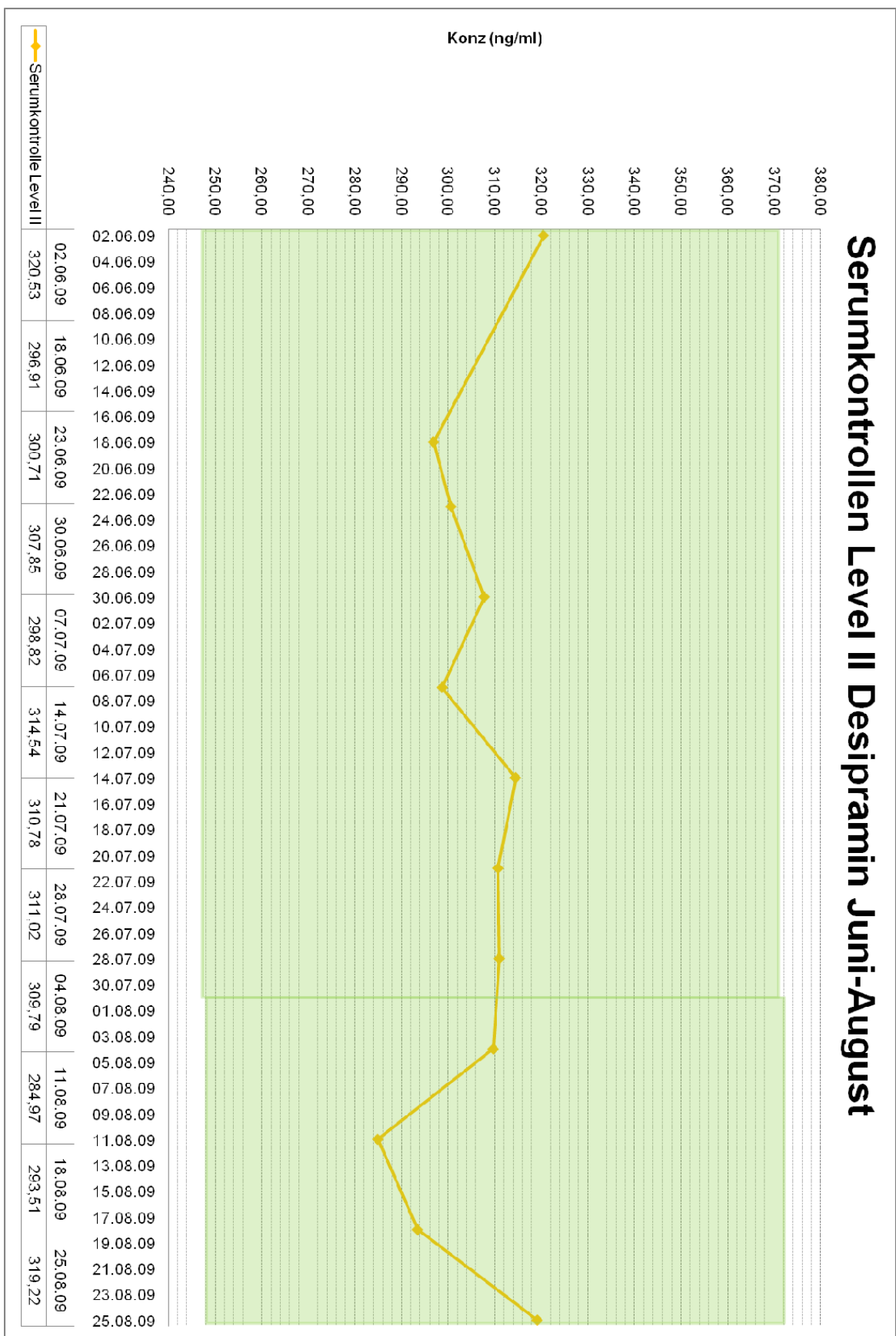


Abbildung 42: Serumkontrolle Level II Desipramin Juni-August (TCA)

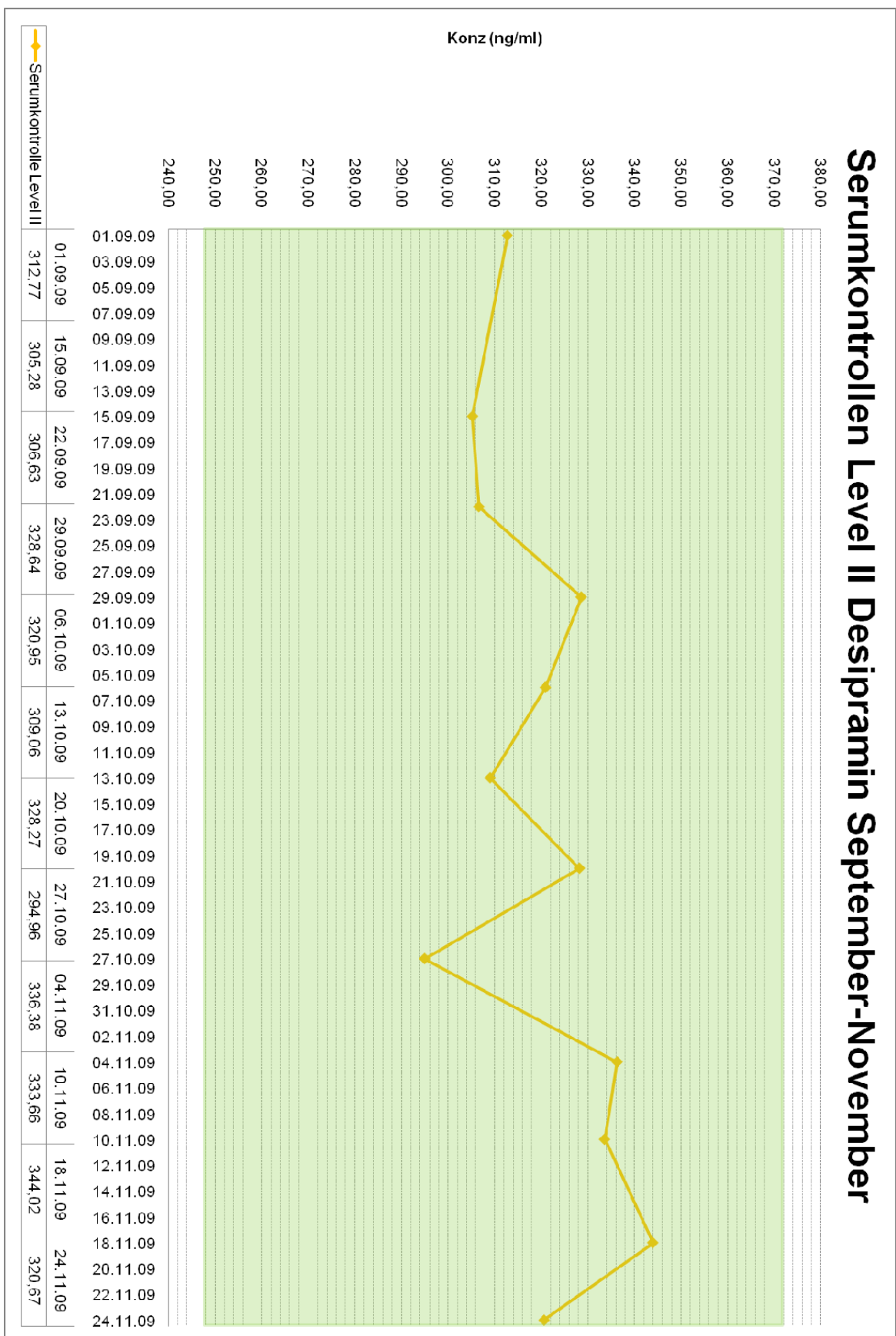


Abbildung 43: Serumkontrolle Level II Desipramin September-November (TCA)

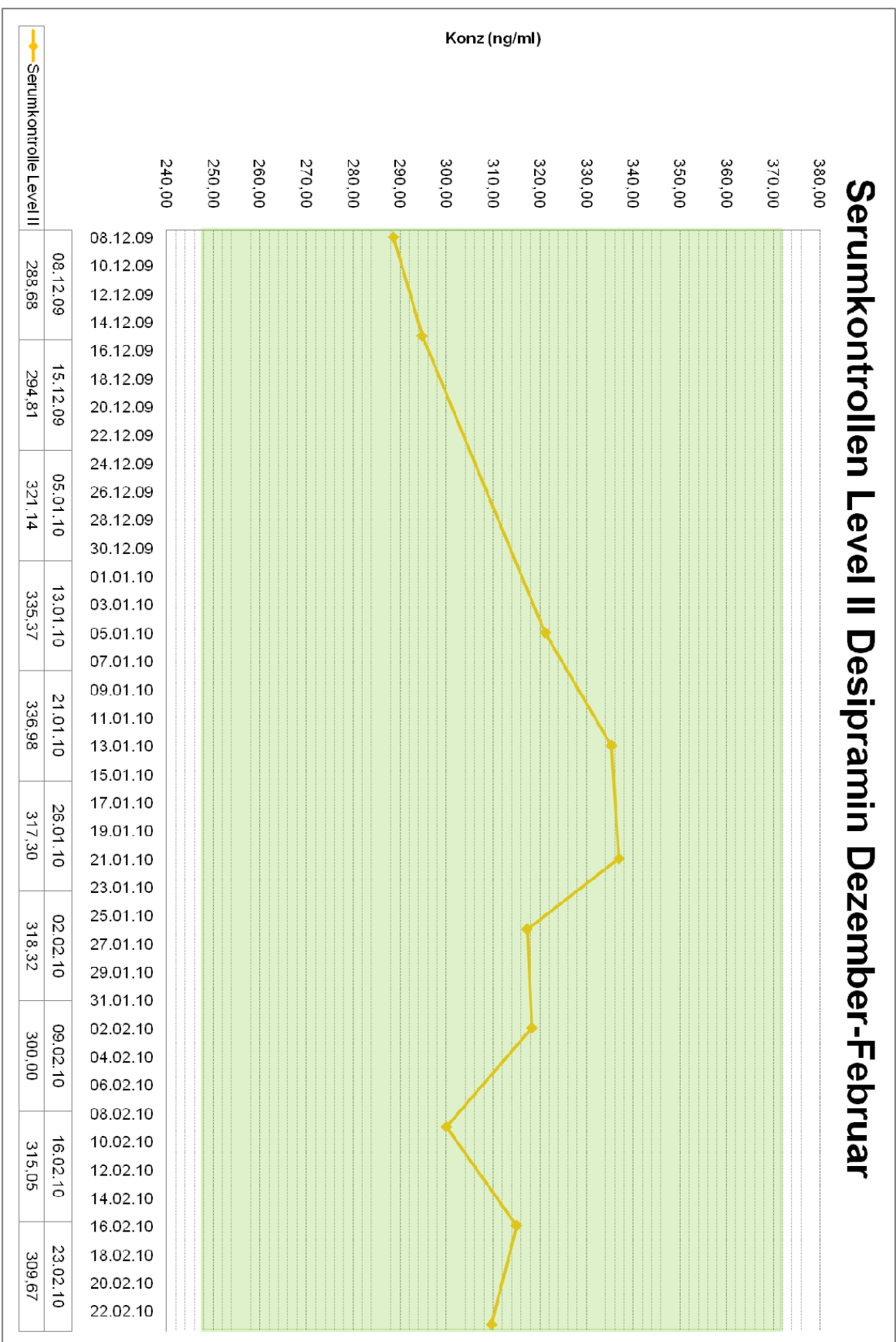


Abbildung 44: Serumkontrolle Level II Desipramin Dezember-Februar (TCA)

3.4.6 Doxepin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 50,3 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 48,8 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 40,2 - 60,4 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 39 - 58,5 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	57,66	50,46	48,71	52,03
Standardabweichung	10,46	4,22	5,82	4,29
Variationskoeffizient	18,13%	8,37%	11,94%	8,24%
QUAMM	24,76%	7,92%	11,45%	10,65%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	64,06%	25,18%	35,76%	27,17%

Tabelle 12: Serumkontrolle Level I Doxepin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 258 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 239 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 206 - 309 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 191 - 287 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	270,47	254,30	263,18	251,48
Standardabweichung	27,68	5,30	14,09	18,33
Variationskoeffizient	10,23%	2,08%	5,35%	7,29%
QUAMM	11,39%	2,40%	11,59%	8,96%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	32,55%	6,33%	20,37%	23,60%

Tabelle 13: Serumkontrolle Level II Doxepin (TCA)

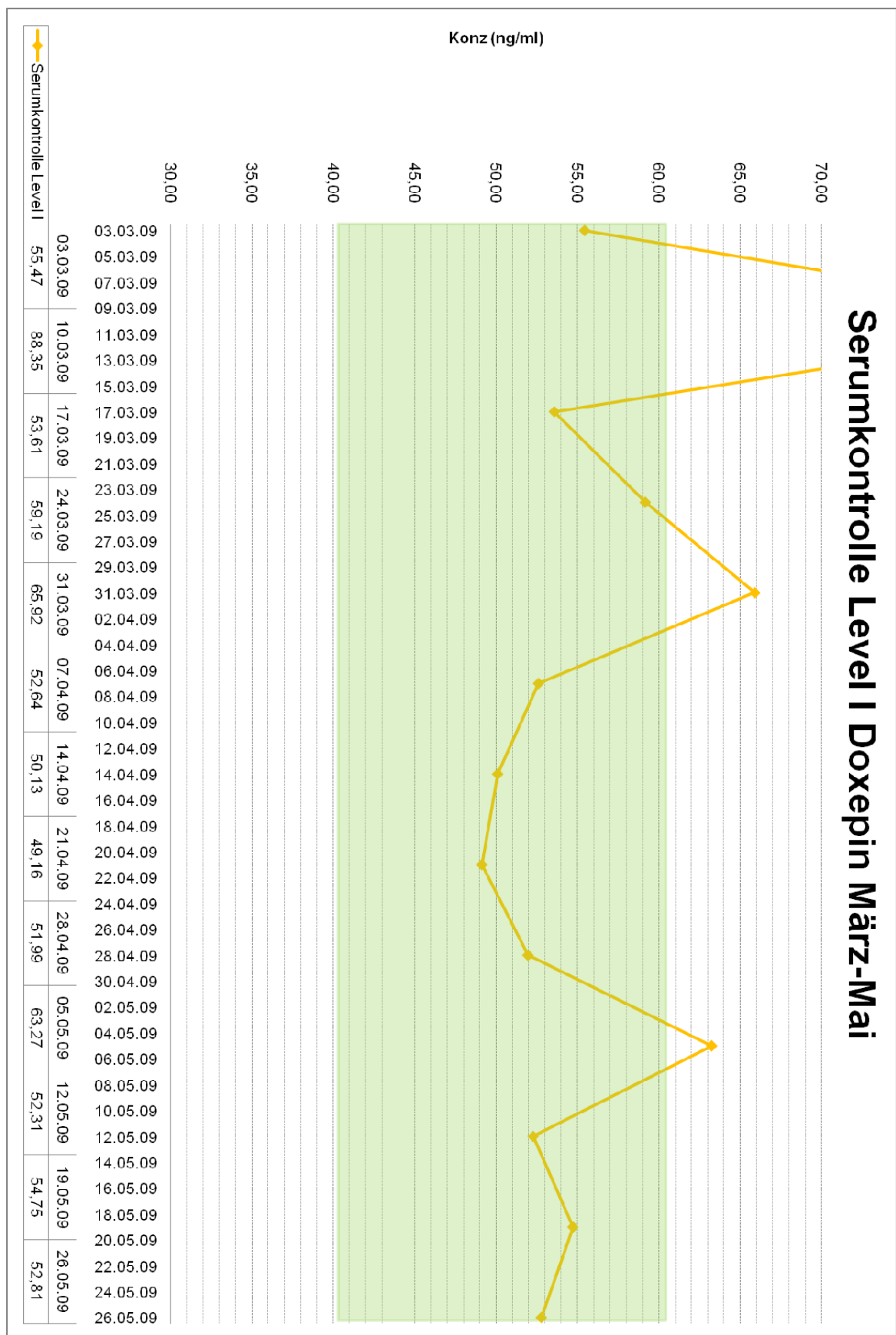


Abbildung 45: Serumkontrolle Level I Doxepin März-Mai (TCA)

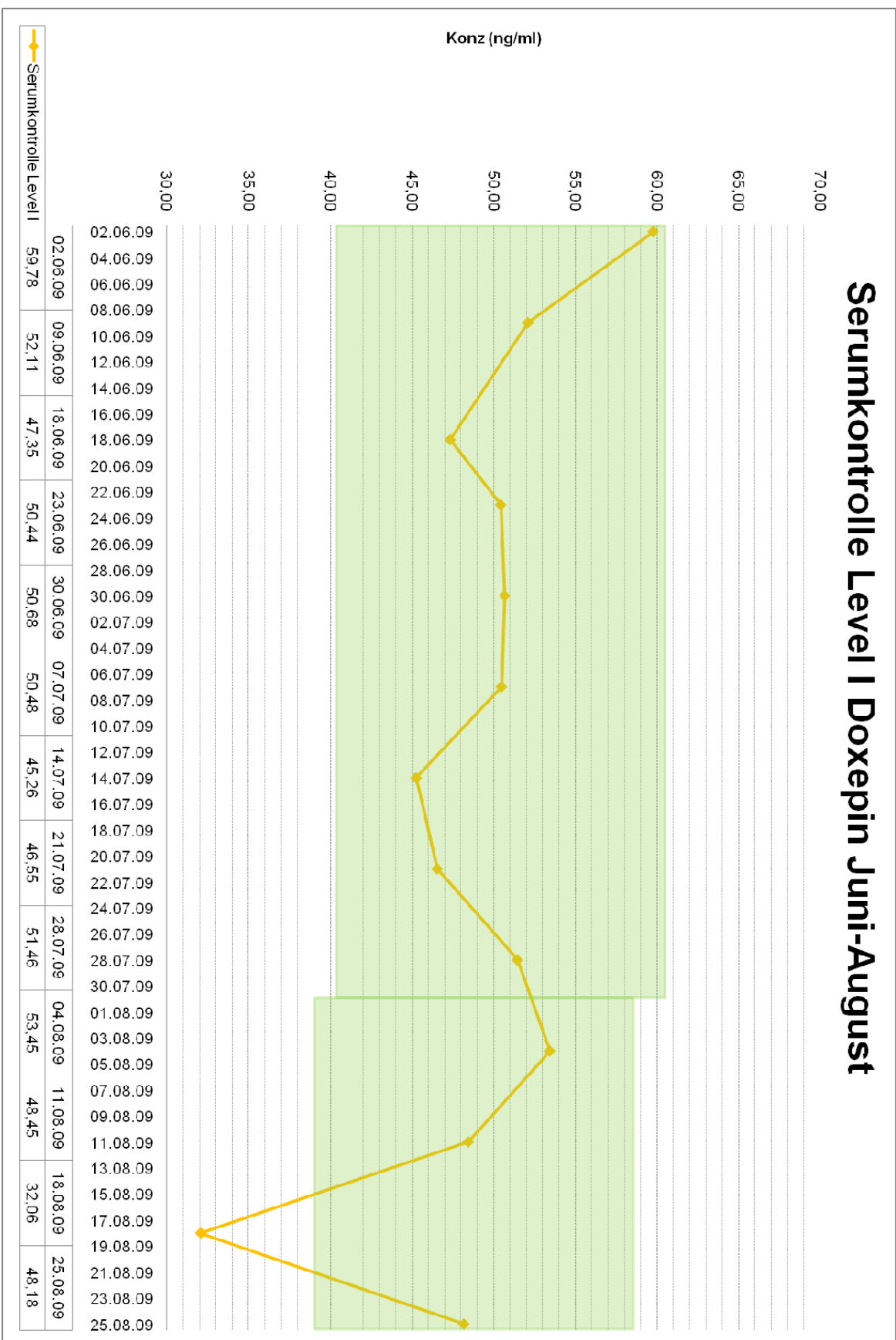


Abbildung 46: Serumkontrolle Level I Doxepin Juni-August (TCA)

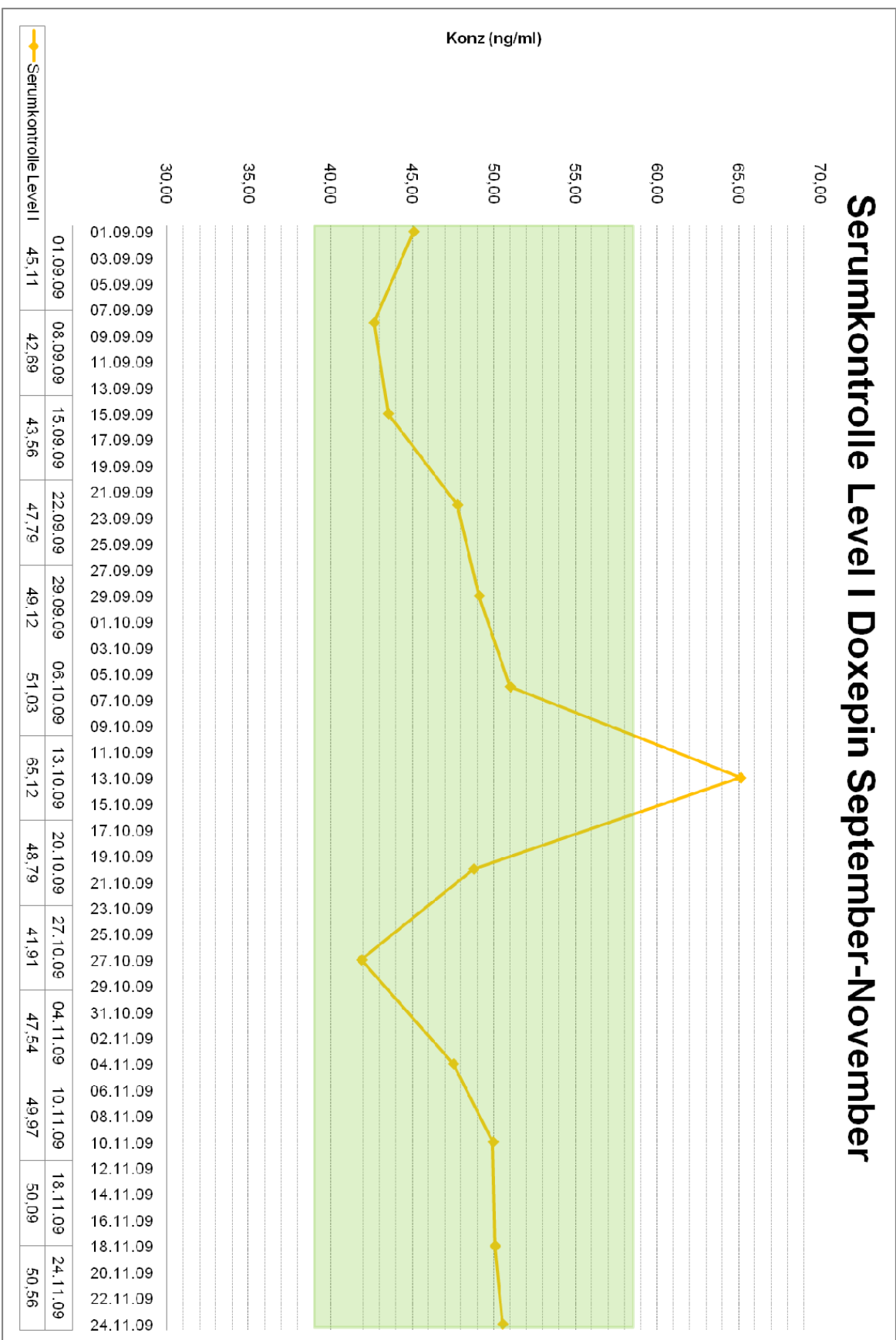


Abbildung 47: Serumkontrolle Level I Doxepin September-November (TCA)

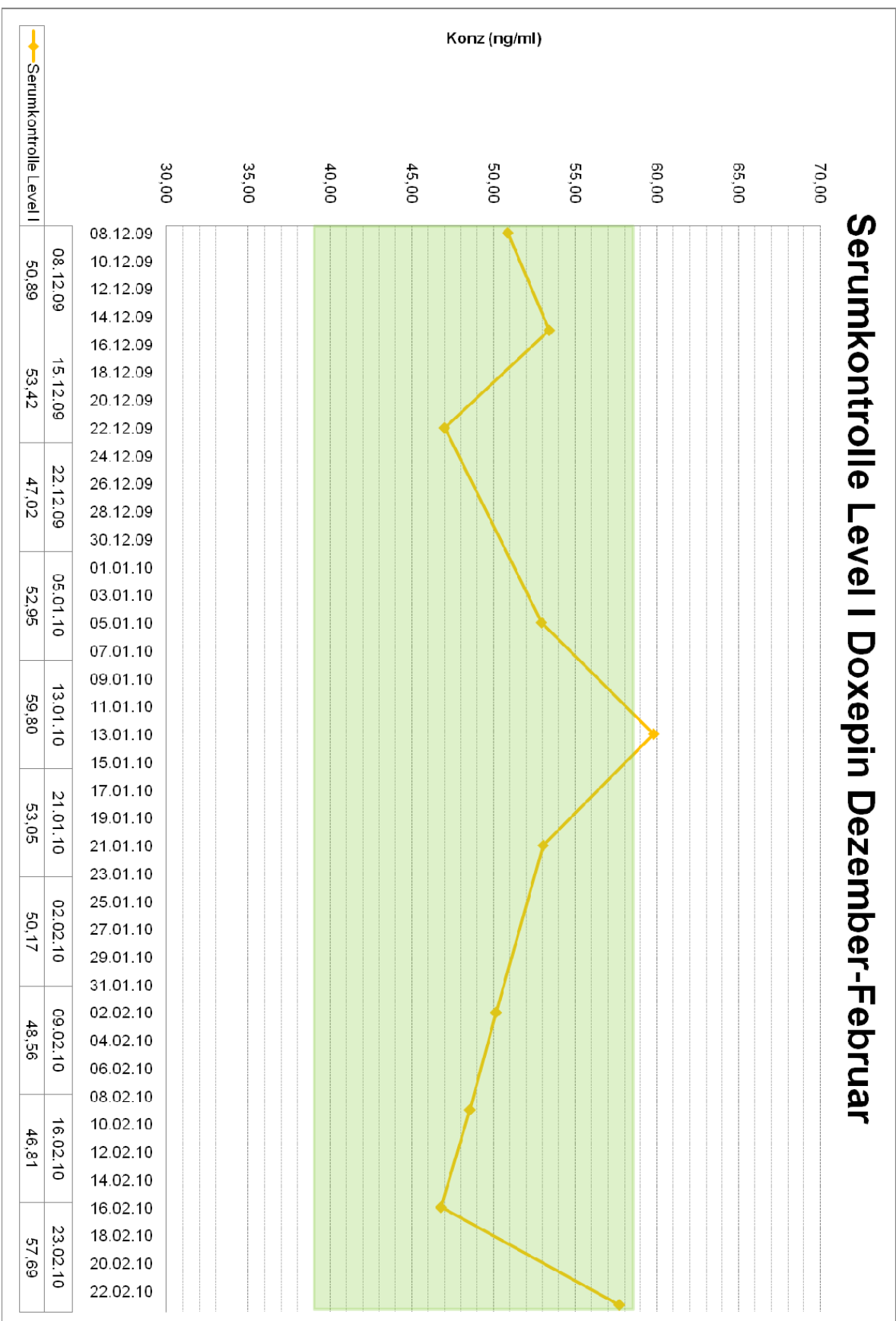


Abbildung 48: Serumkontrolle Level I Doxepin Dezember-Februar (TCA)

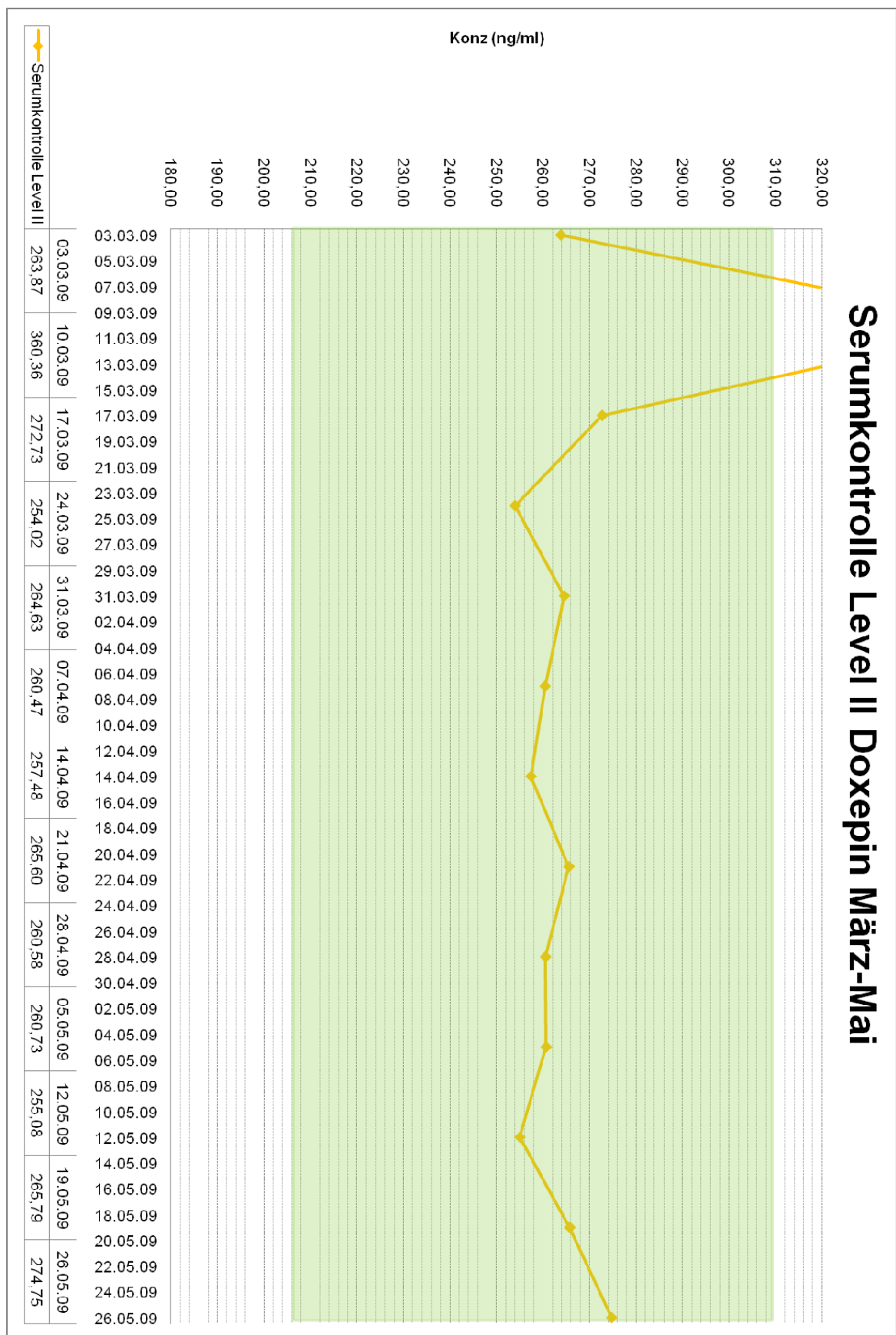


Abbildung 49: Serumkontrolle Level II Doxepin März-Mai (TCA)

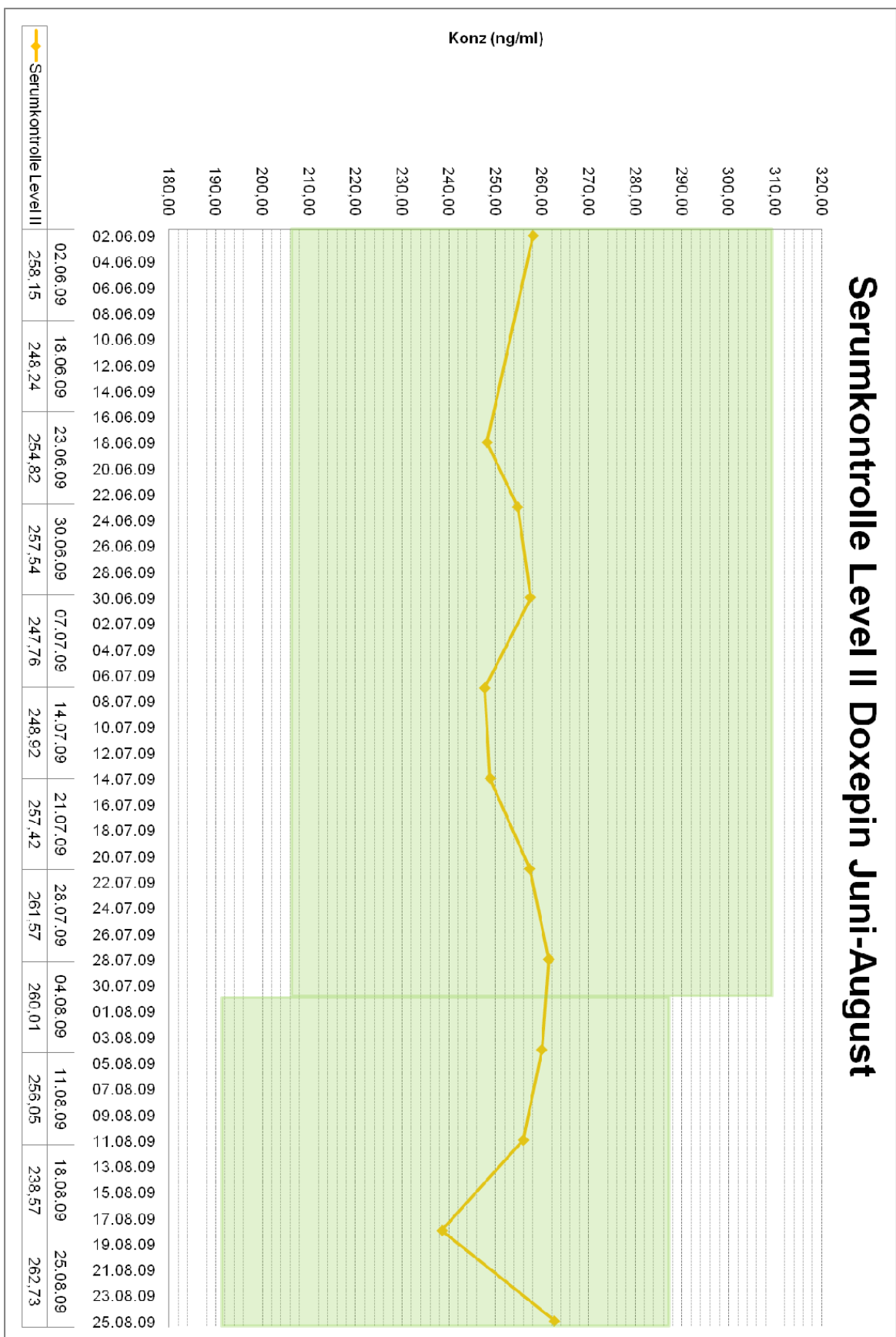


Abbildung 50: Serumkontrolle Level II Doxepin Juni-August (TCA)

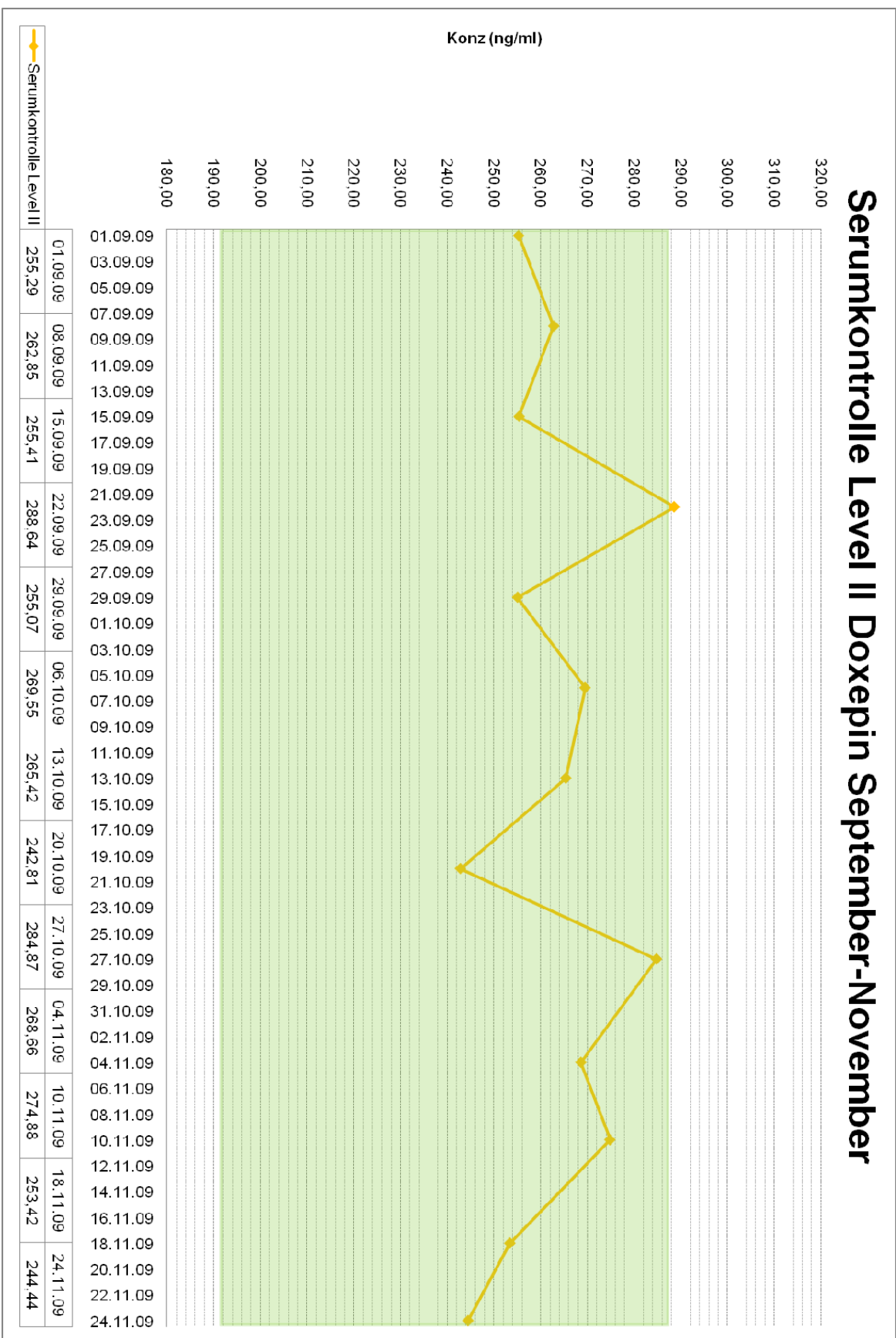


Abbildung 51: Serumkontrolle Level II Doxepin September-November (TCA)

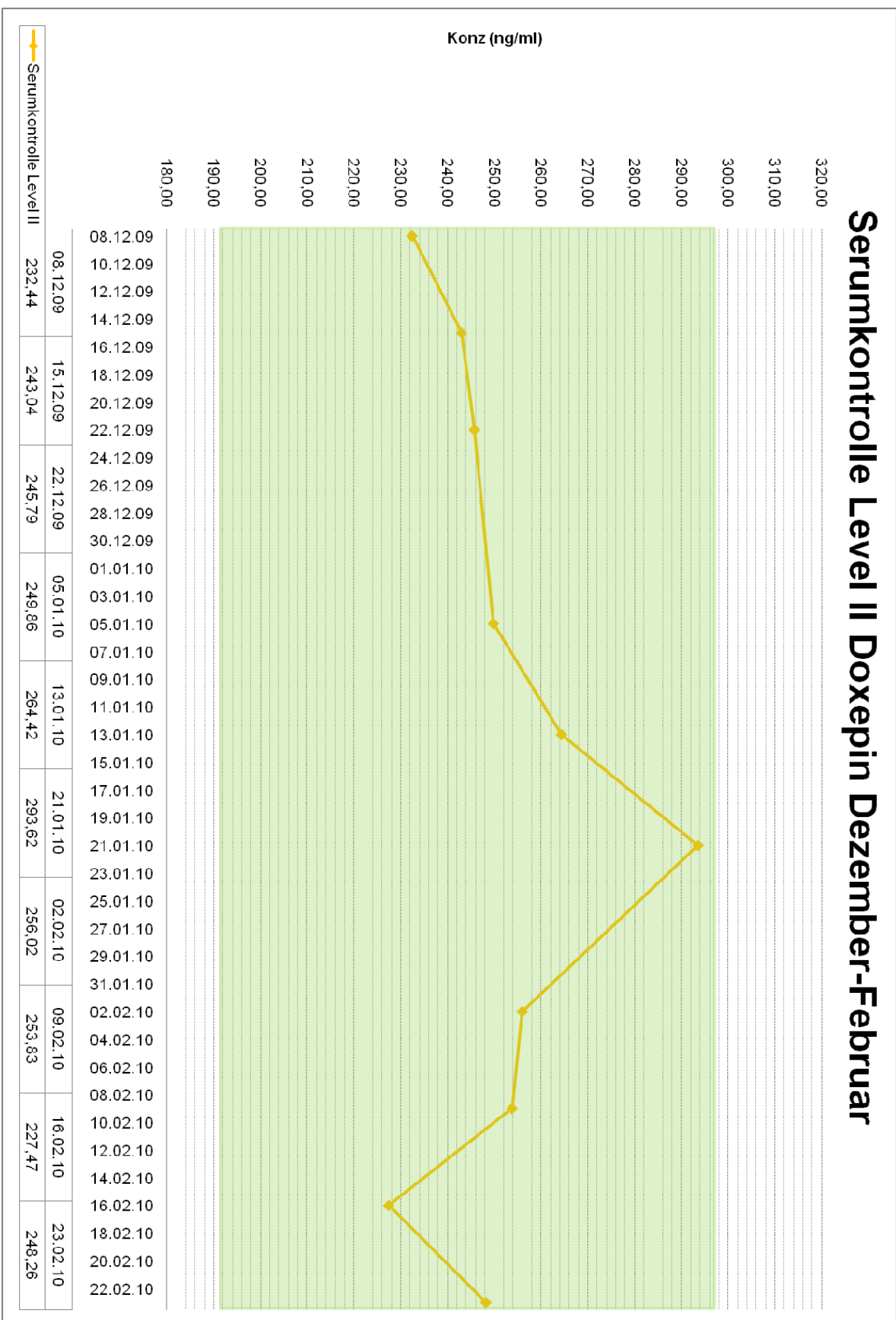


Abbildung 52: Serumkontrolle Level II Doxepin Dezember-Februar (TCA)

3.4.7 Duloxetin (TDM 3a-Verfahren)

Anmerkung: bis zum Dezember 2009 waren keine kommerziell erwerbbaaren Kontrollen im Handel, danach nur eine Serumkontrolle erhältlich

Serumkontrolle:

Zielwert (Sollwert): Dezember 2009 bis Februar 2010 100 ng/ml

Intervall Hersteller: Dezember 2009 bis Februar 2010 85 - 115 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	-	-	-	101,13
Standardabweichung	-	-	-	18,77
Variationskoeffizient	-	-	-	18,56%
QUAMM	-	-	-	18,30%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	-	-	-	56,32%

Tabelle 14: Serumkontrolle Duloxetin (TDM 3a)

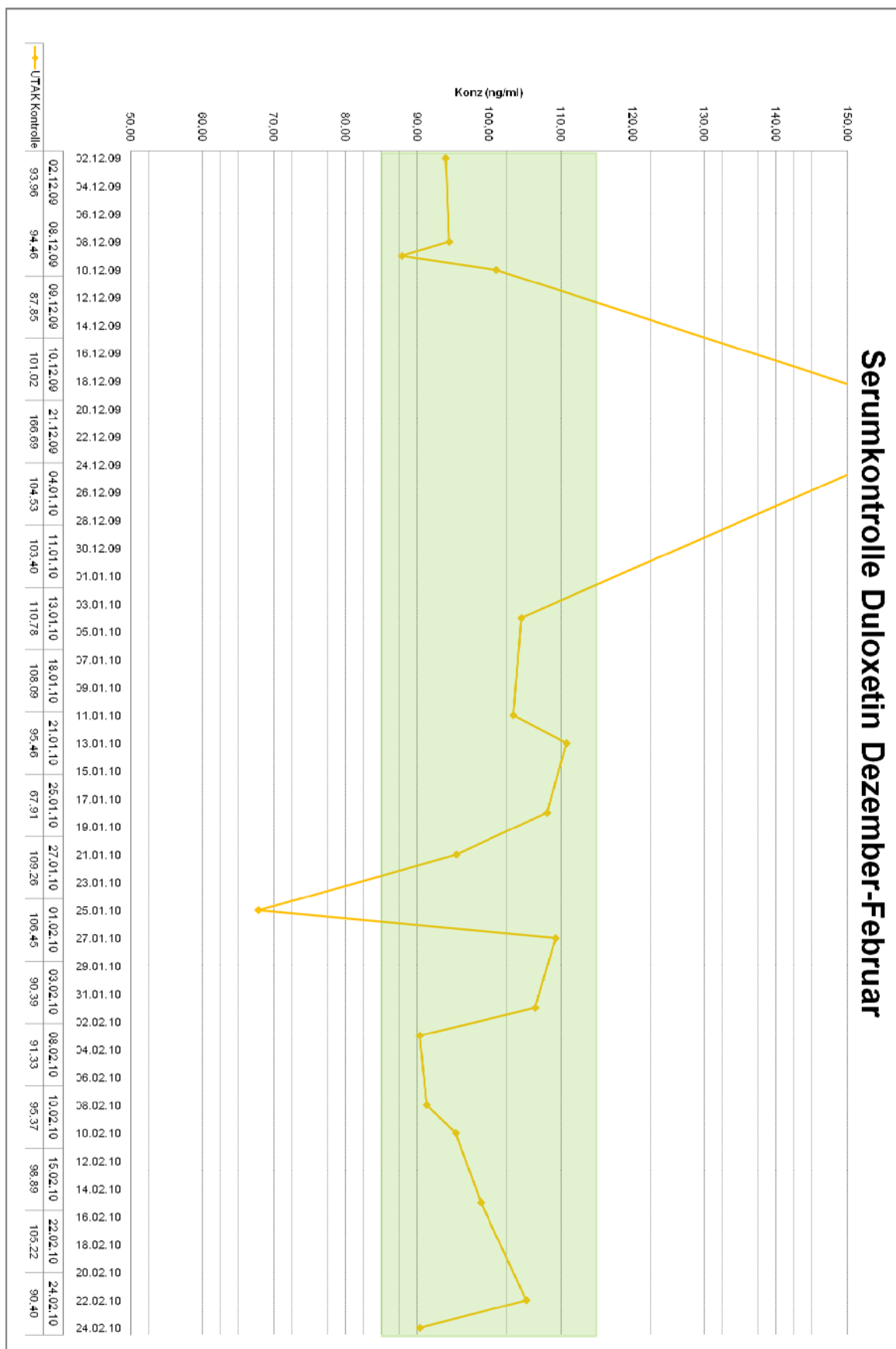


Abbildung 53: Serumkontrolle Duloxetine Dezember-Februar (TDM 3a)

3.4.8 Imipramin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 65,8 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 62 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 52,6 - 78,9 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 49,6 - 74,4 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	66,64	64,40	62,81	64,96
Standardabweichung	3,24	3,00	6,45	4,34
Variationskoeffizient	4,86%	4,66%	10,27%	6,68%
QUAMM	4,90%	4,79%	10,09%	8,20%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	14,82%	13,84%	31,25%	21,52%

Tabelle 15: Serumkontrolle Level I Imipramin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 330 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 320 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 264 - 396 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 256 - 384 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	340,94	336,88	339,83	333,10
Standardabweichung	7,54	7,04	16,12	20,51
Variationskoeffizient	2,21%	2,09%	4,74%	6,16%
QUAMM	3,98%	2,89%	7,86%	7,36%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	7,61%	6,73%	16,34%	19,66%

Tabelle 16: Serumkontrolle Level II Imipramin (TCA)

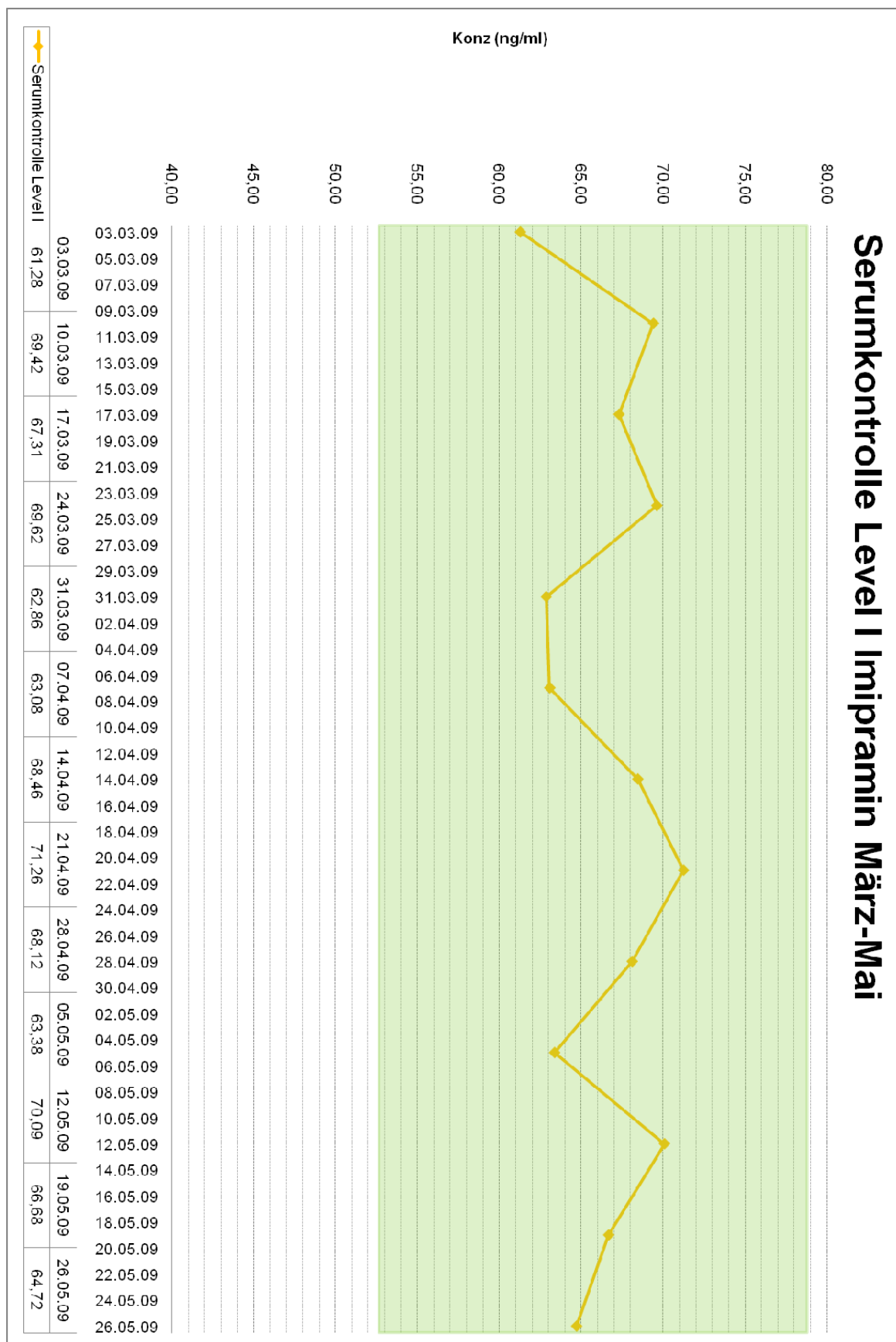


Abbildung 54: Serumkontrolle Level I Imipramin März-Mai (TCA)

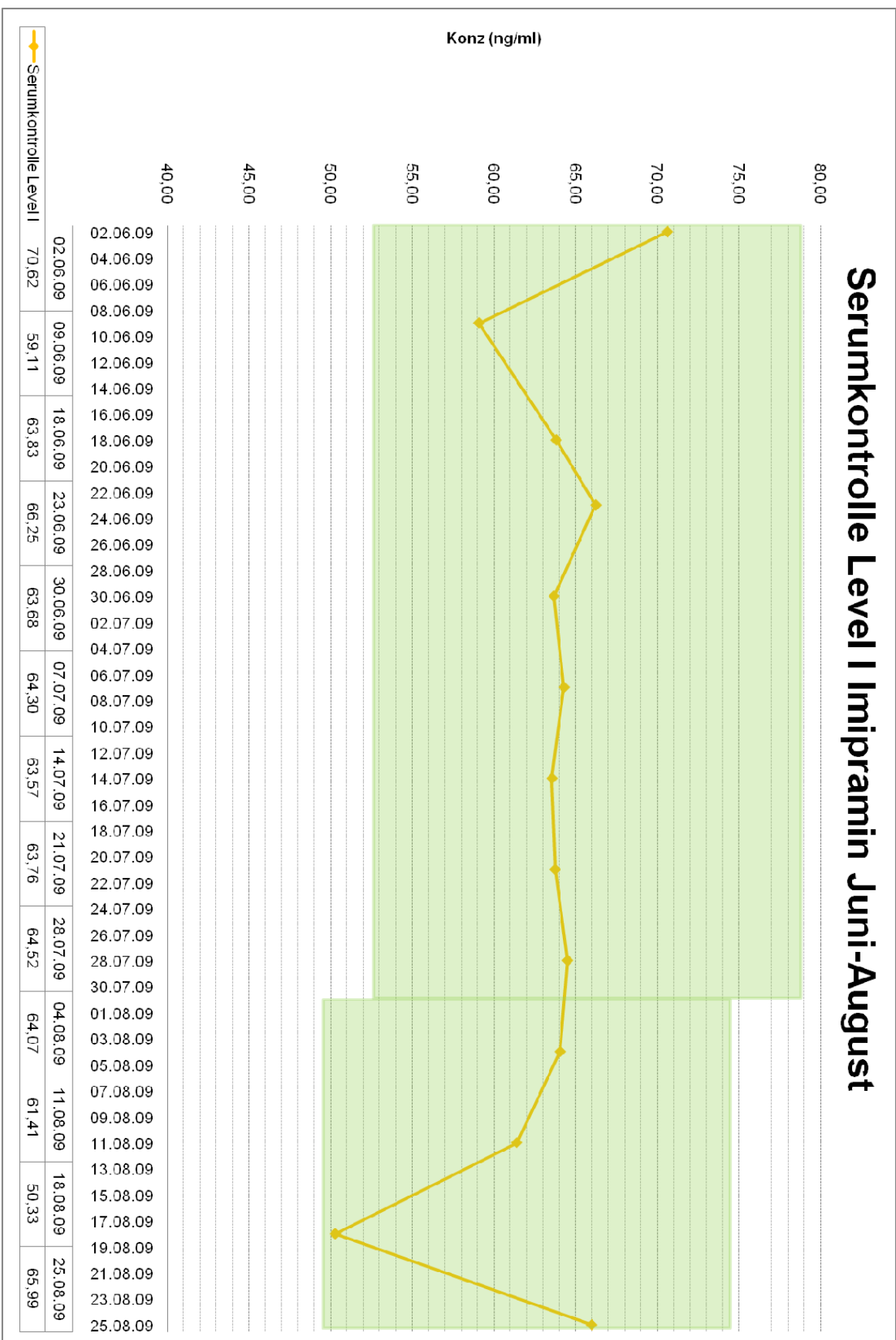


Abbildung 55: Serumkontrolle Level I Imipramin Juni-August (TCA)

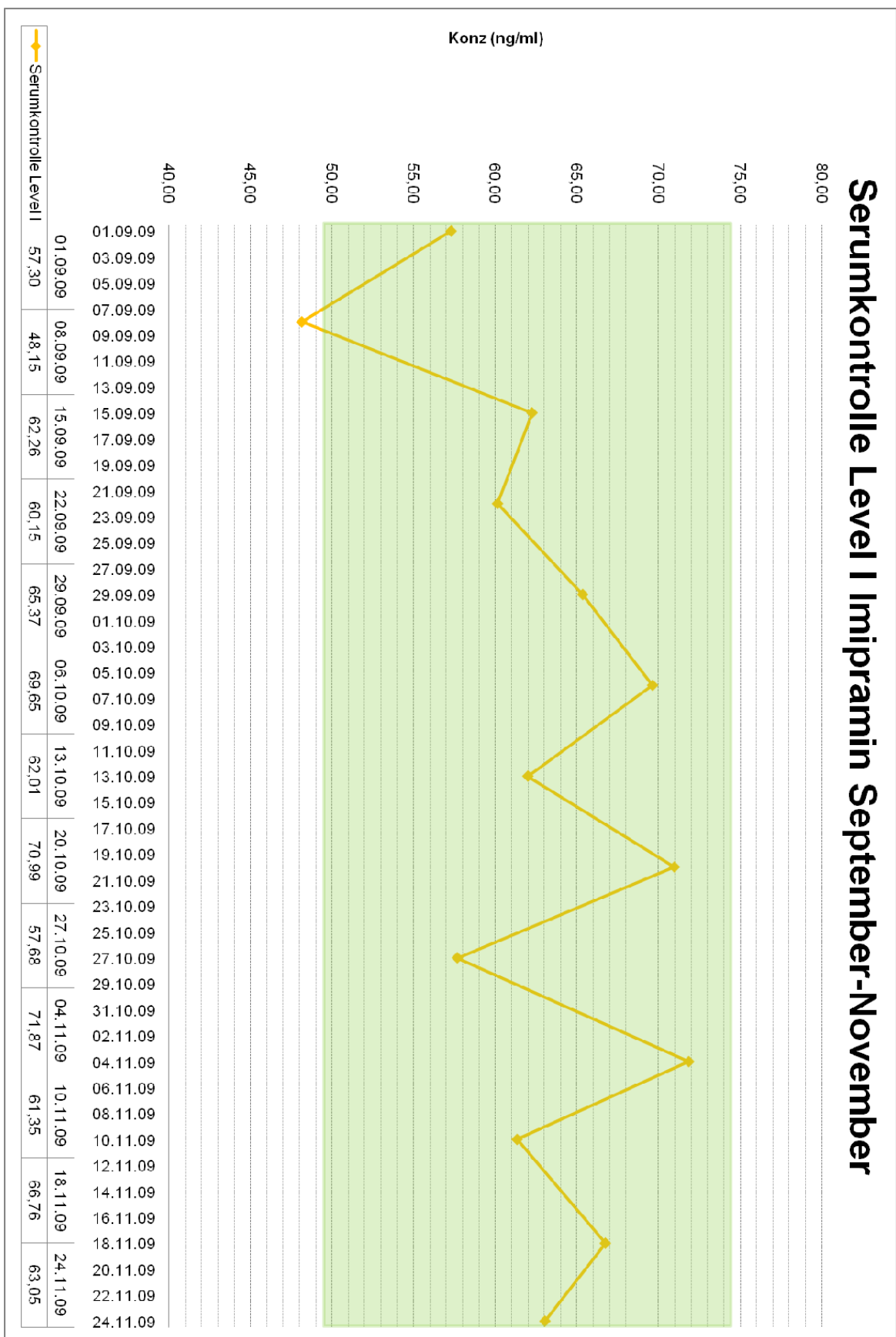


Abbildung 56: Serumkontrolle Level I Imipramin September-November (TCA)

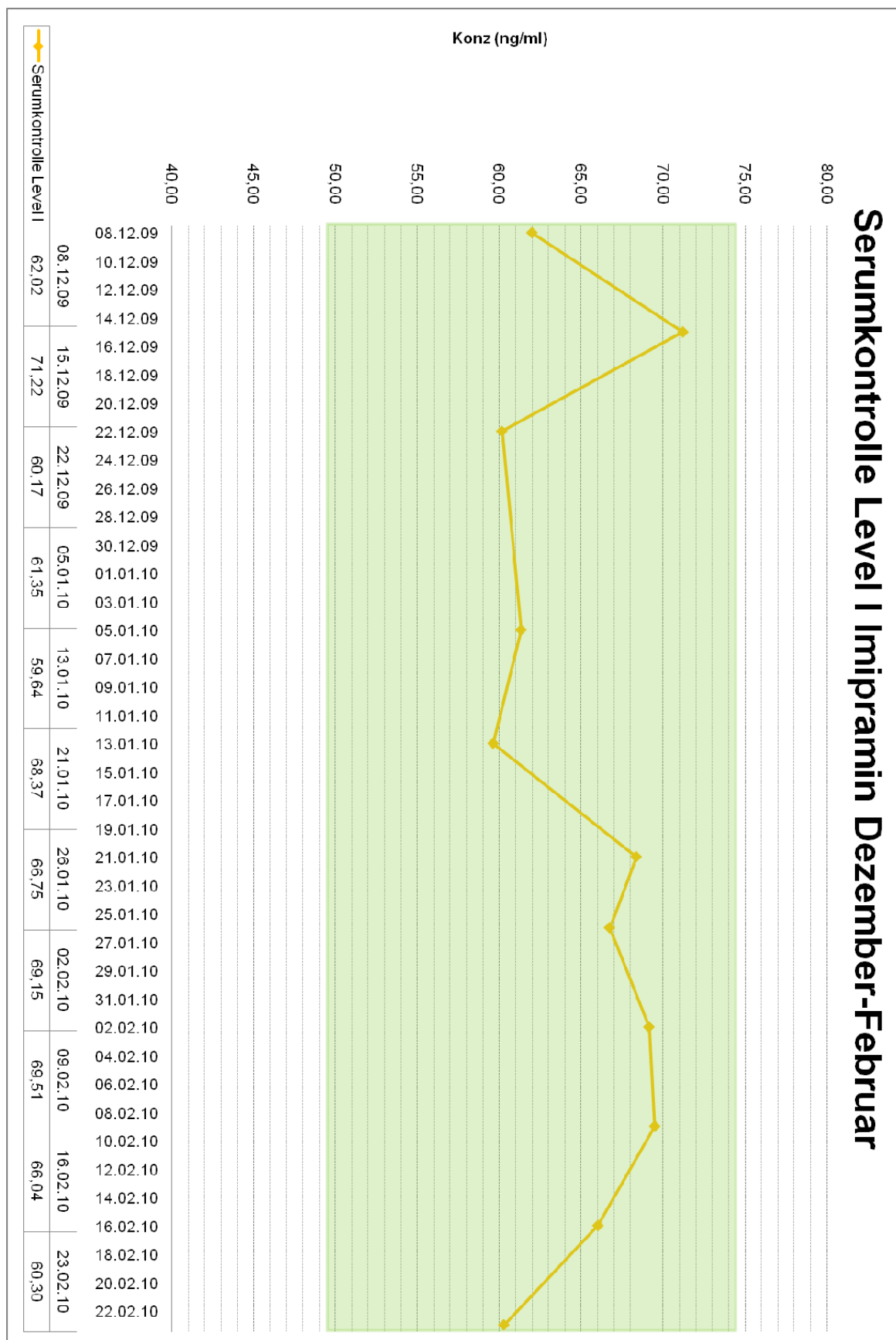


Abbildung 57: Serumkontrolle Level I Imipramin Dezember-Februar (TCA)

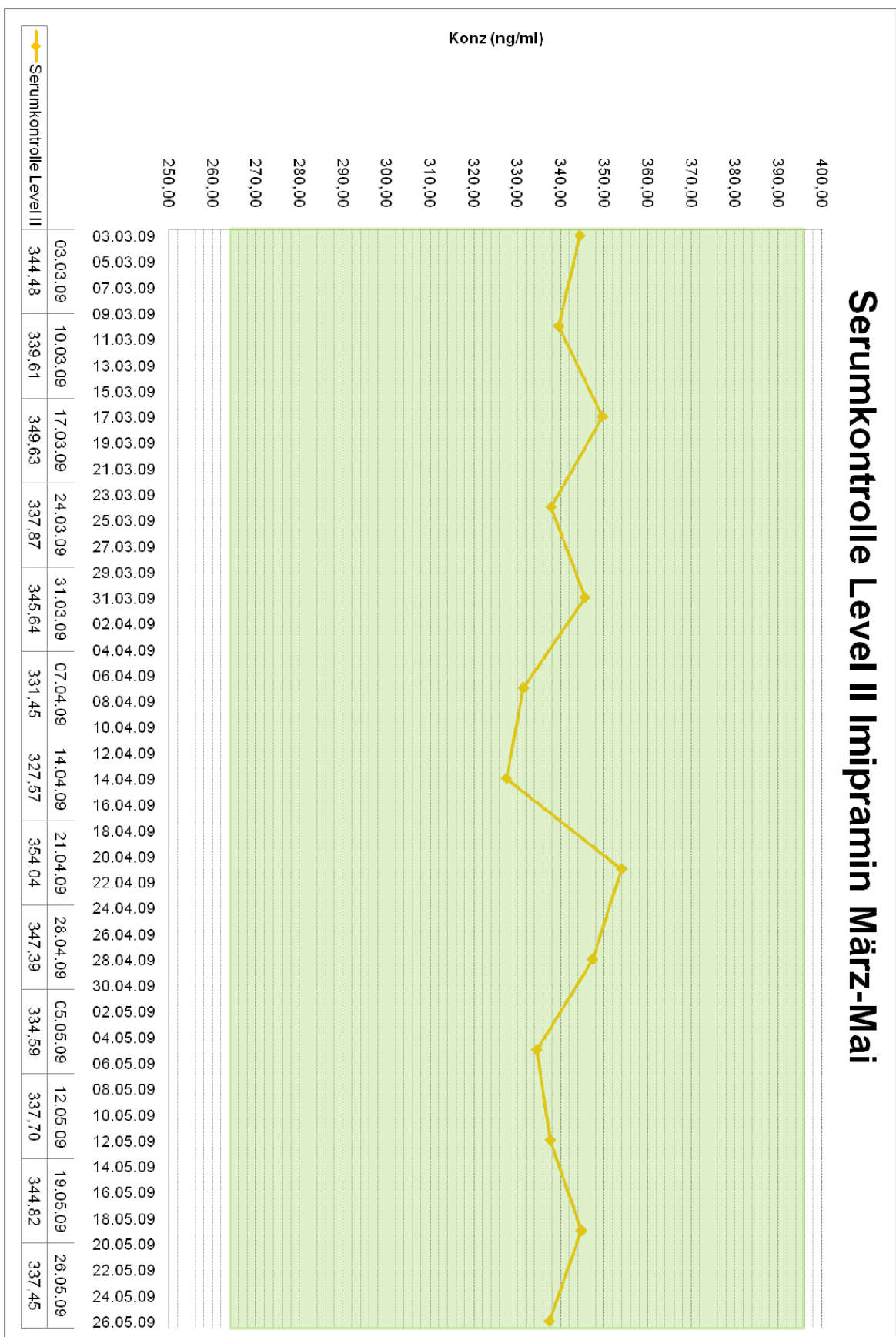


Abbildung 58: Serumkontrolle Level II Imipramin März-Mai (TCA)

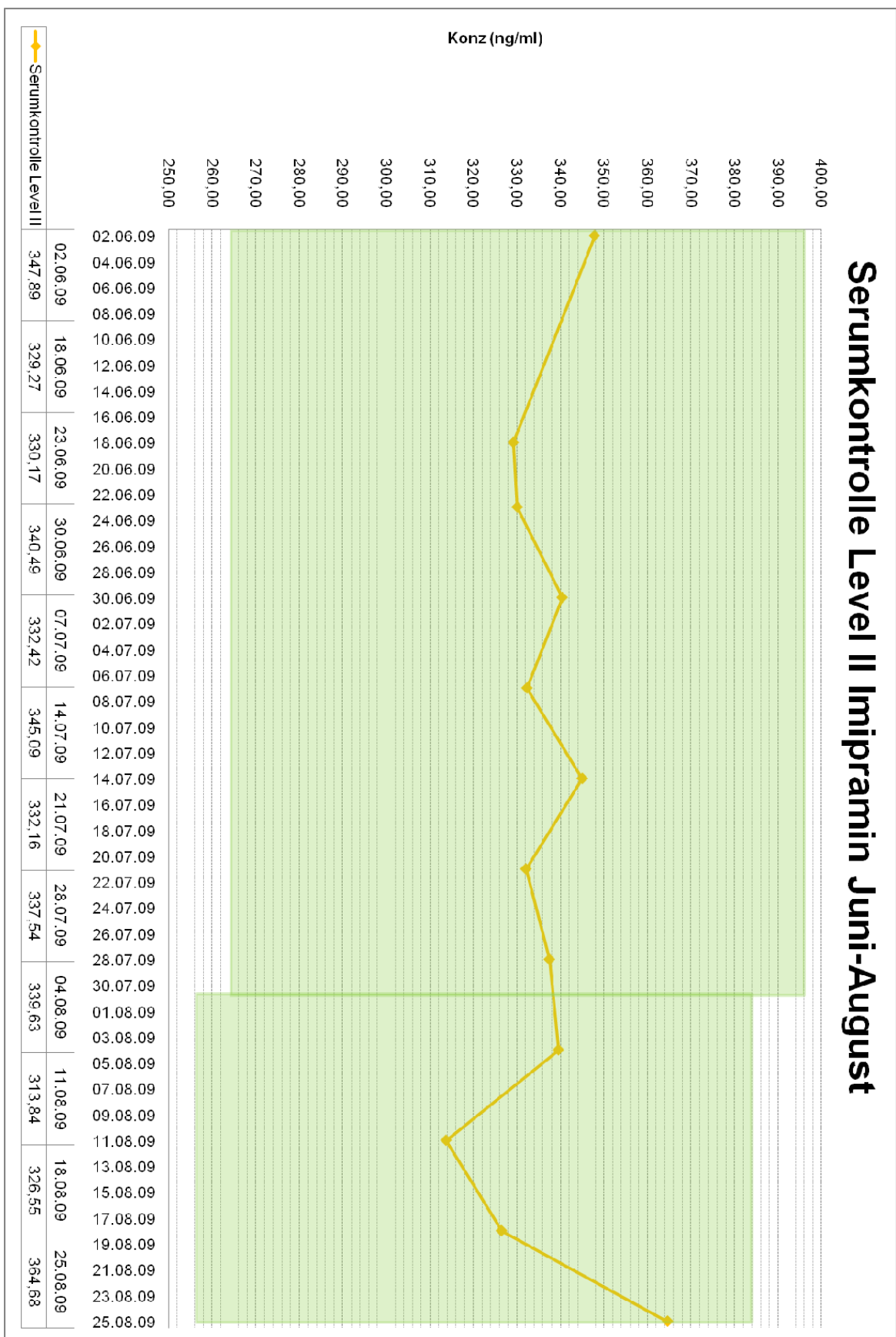


Abbildung 59: Serumkontrolle Level II Imipramin Juni-August (TCA)

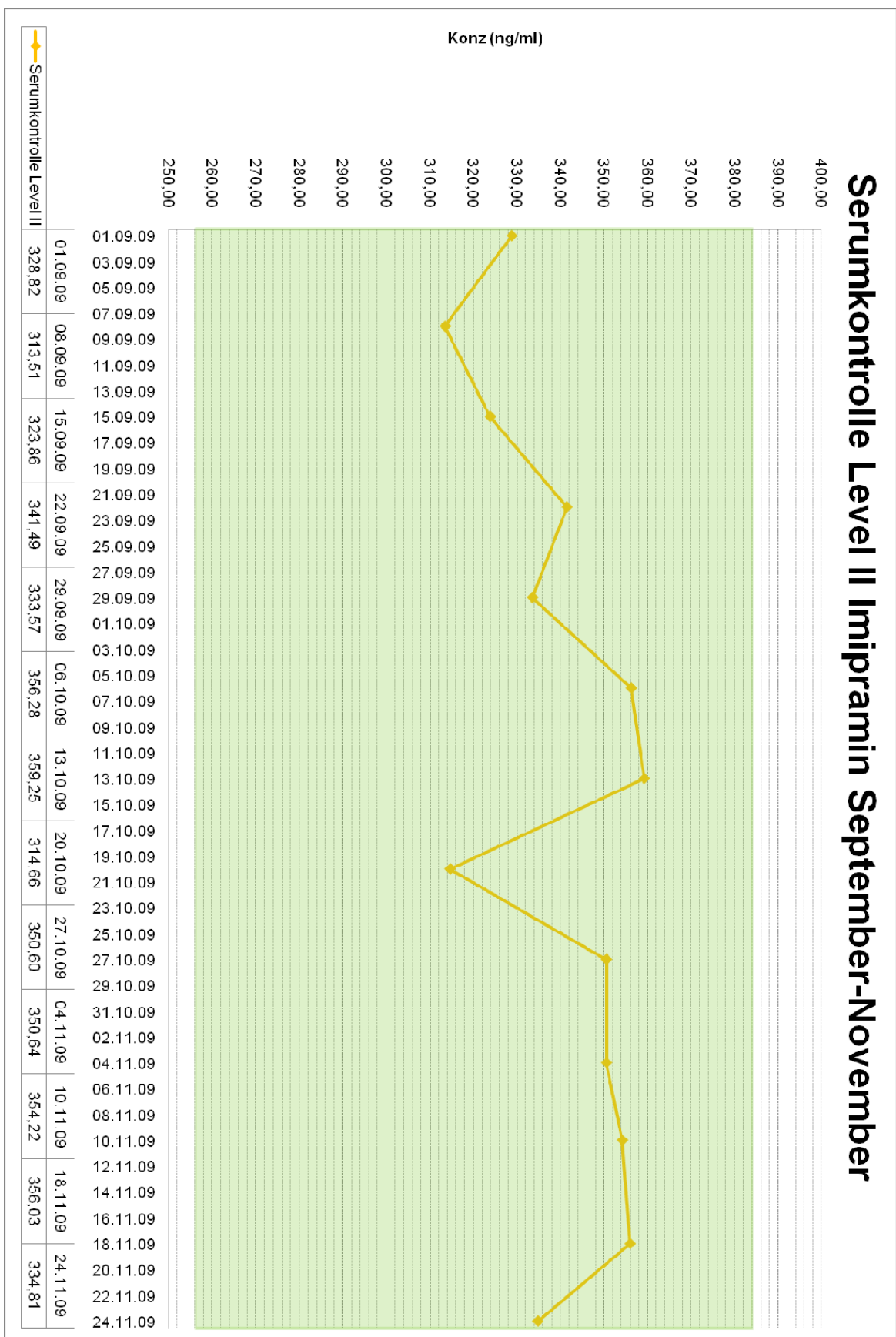


Abbildung 60: Serumkontrolle Level II Imipramin September-November (TCA)

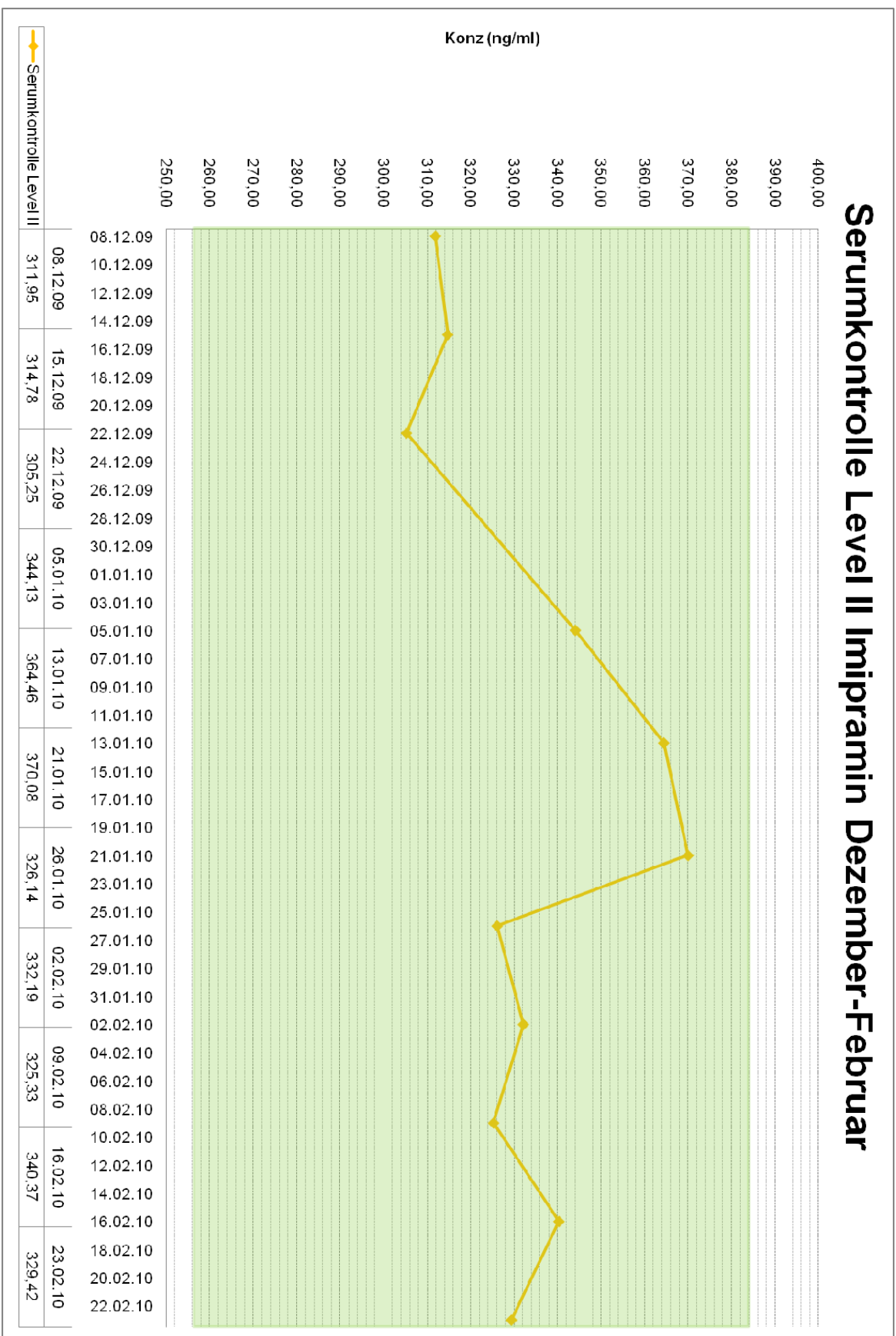


Abbildung 61: Serumkontrolle Level II Imipramin Dezember-Februar (TCA)

3.4.9 Maprotilin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 57,9 ng/ml
 August 2009 bis Februar 2010 60,8 ng/ml
 Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 46,3 - 69,5 ng/ml (~20%)
 August 2009 bis Februar 2010 48,6 - 72,9 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	57,23	58,47	53,69	60,26
Standardabweichung	4,63	1,29	4,88	5,55
Variationskoeffizient	8,08%	2,20%	9,09%	9,21%
QUAMM	7,76%	2,32%	14,00%	8,75%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	24,00%	6,74%	26,76%	27,39%

Tabelle 17: Serumkontrolle Level I Maprotilin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 301 ng/ml
 August 2009 bis Februar 2010 305 ng/ml
 Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 241 - 362 ng/ml (~20%)
 August 2009 bis Februar 2010 244 - 366 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	310,01	303,30	318,52	318,03
Standardabweichung	7,94	6,68	17,23	37,70
Variationskoeffizient	2,56%	2,20%	5,41%	11,85%
QUAMM	3,92%	2,21%	7,01%	12,54%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	8,46%	6,70%	17,52%	37,33%

Tabelle 18: Serumkontrolle Level II Maprotilin (TCA)

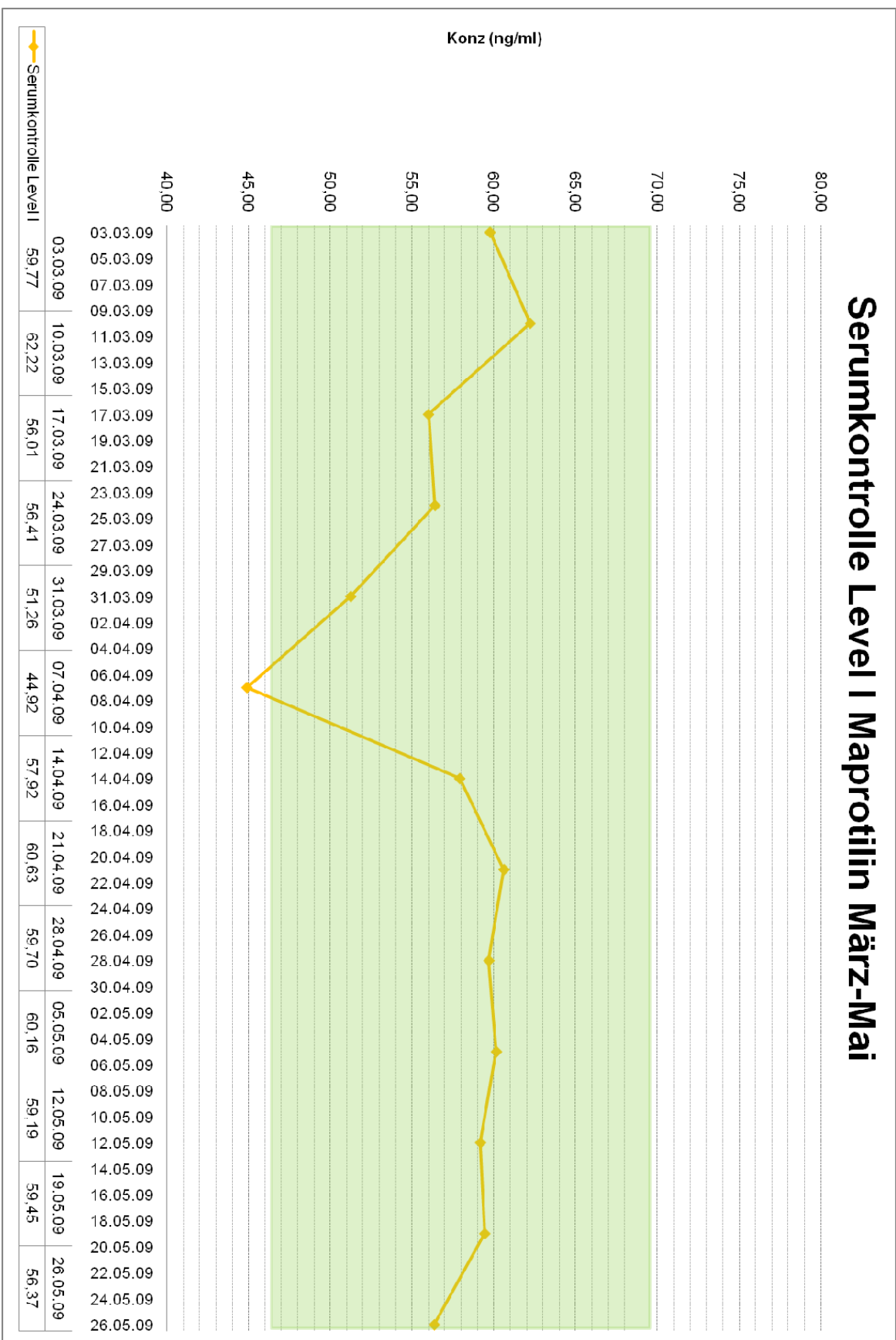


Abbildung 62: Serumkontrolle Level I Maprotilin März-Mai (TCA)

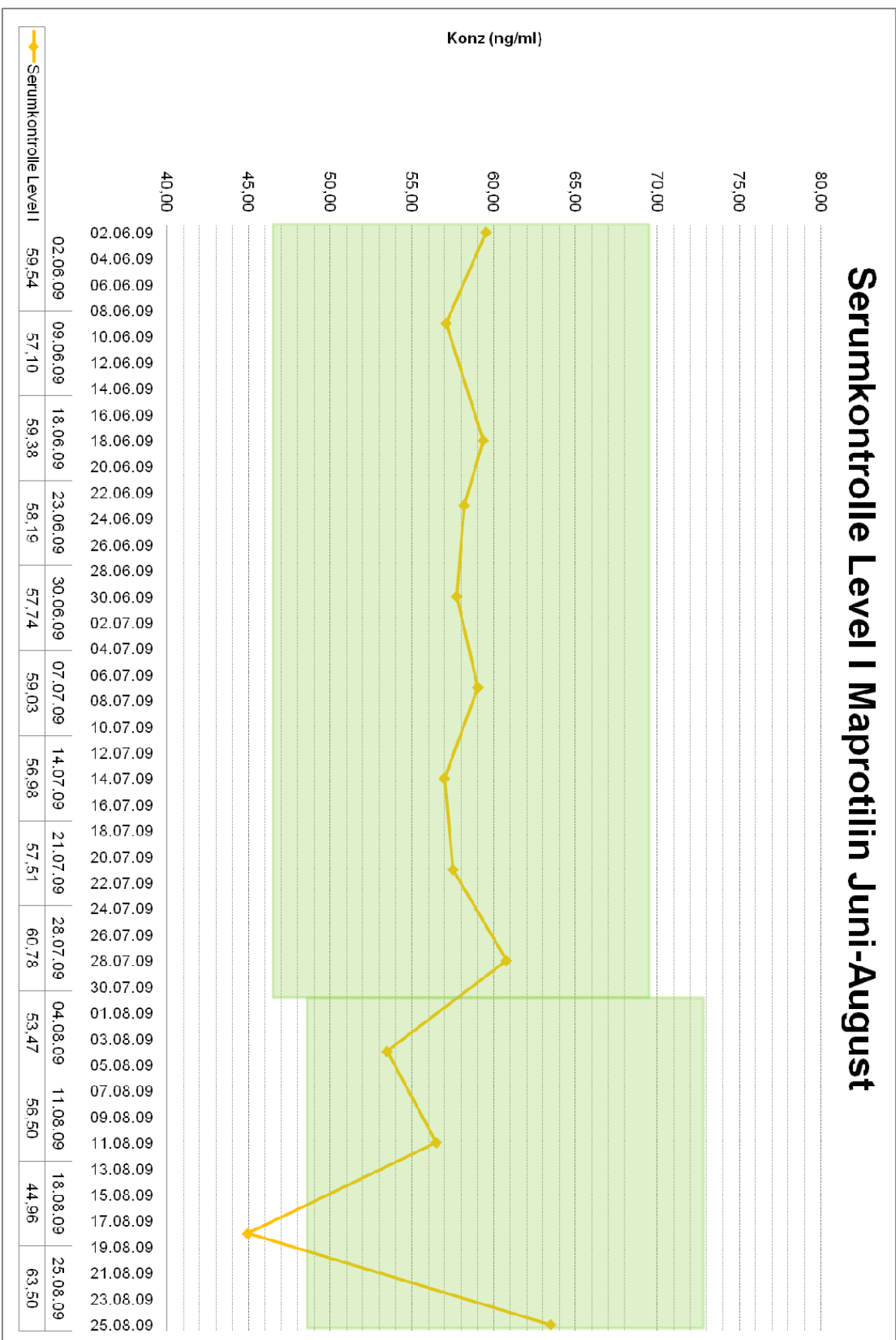


Abbildung 63: Serumkontrolle Level I Maprotilin Juni-August (TCA)

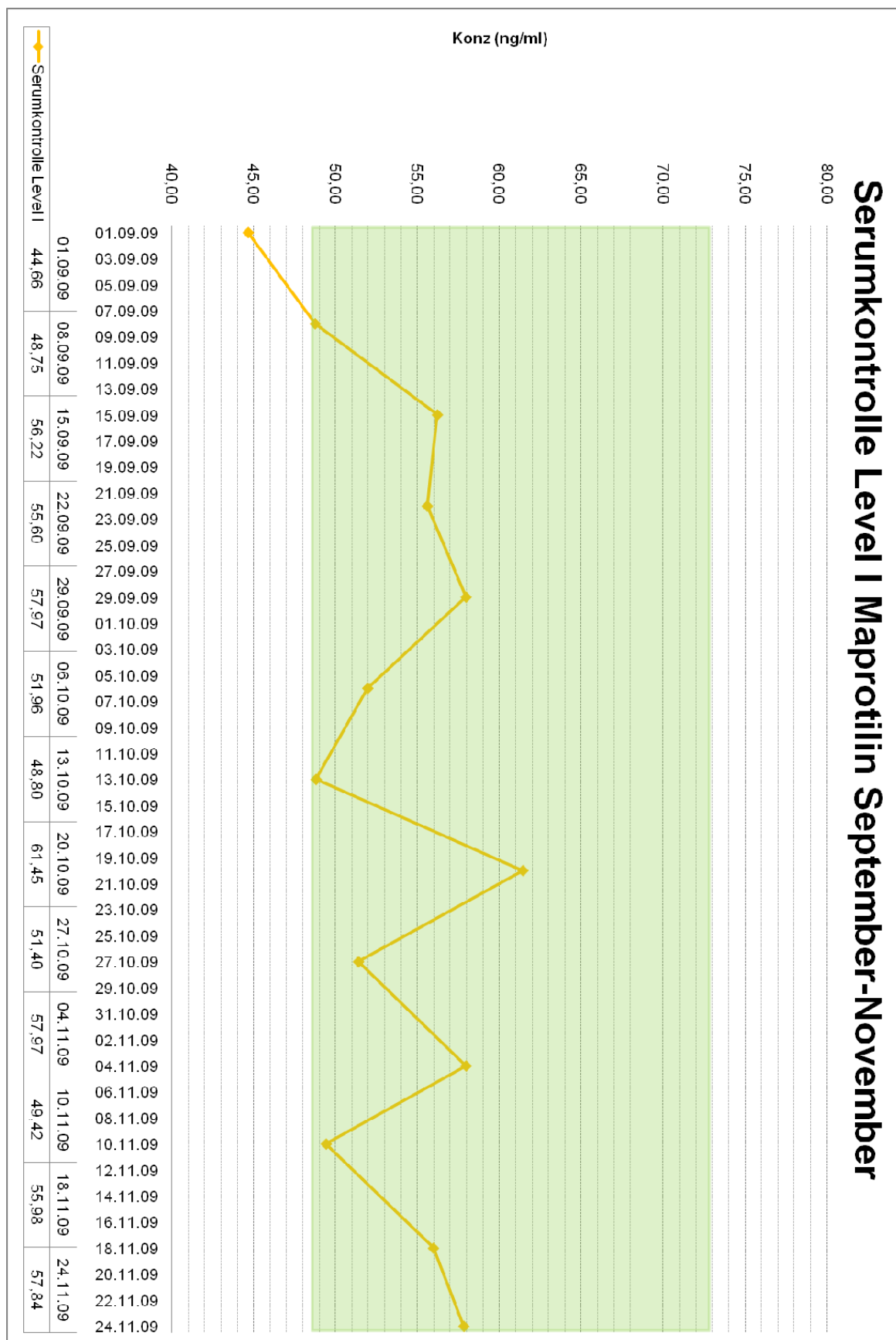


Abbildung 64: Serumkontrolle Level I Maprotilin September-November (TCA)

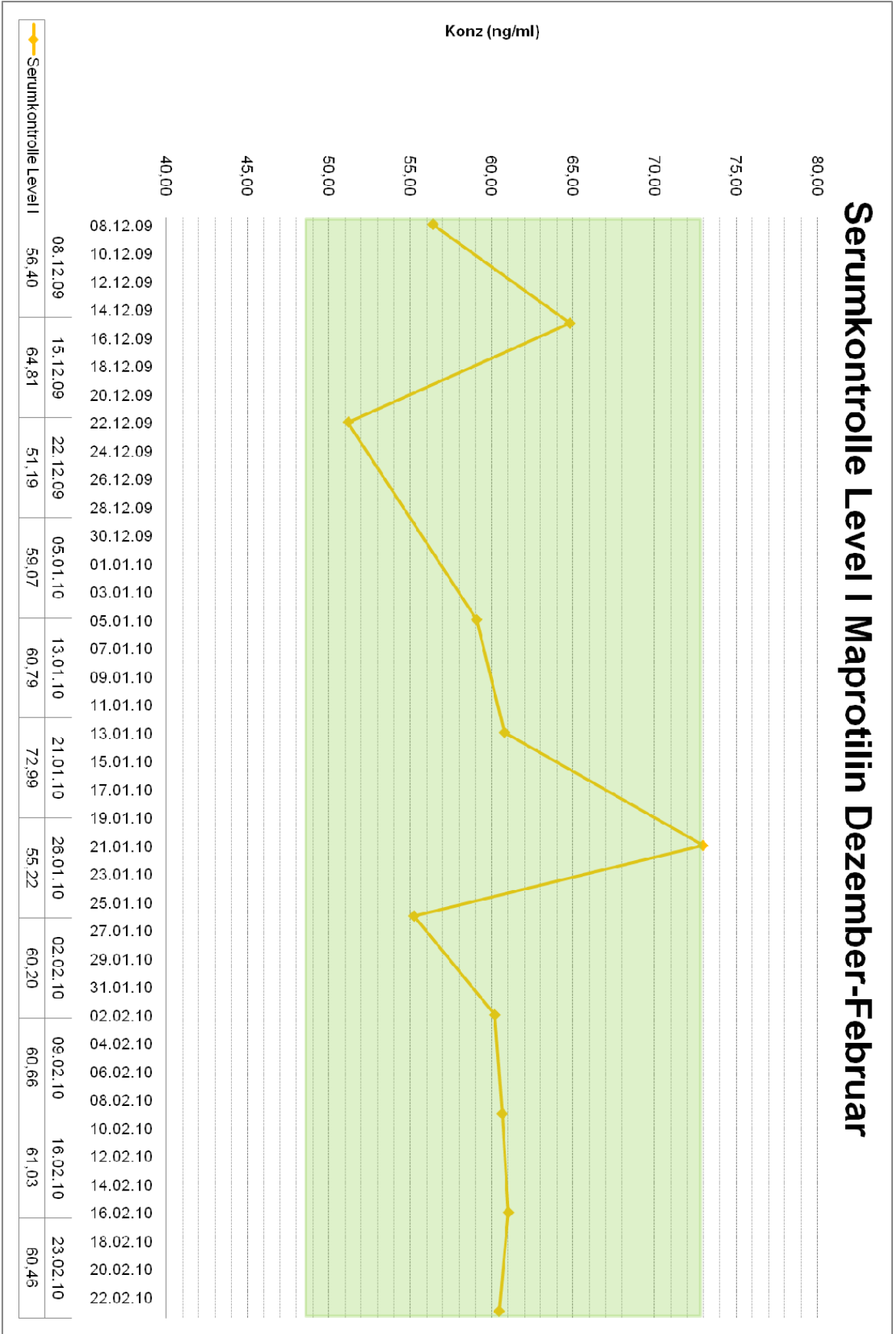


Abbildung 65: Serumkontrolle Level I Maprotilin Dezember-Februar (TCA)

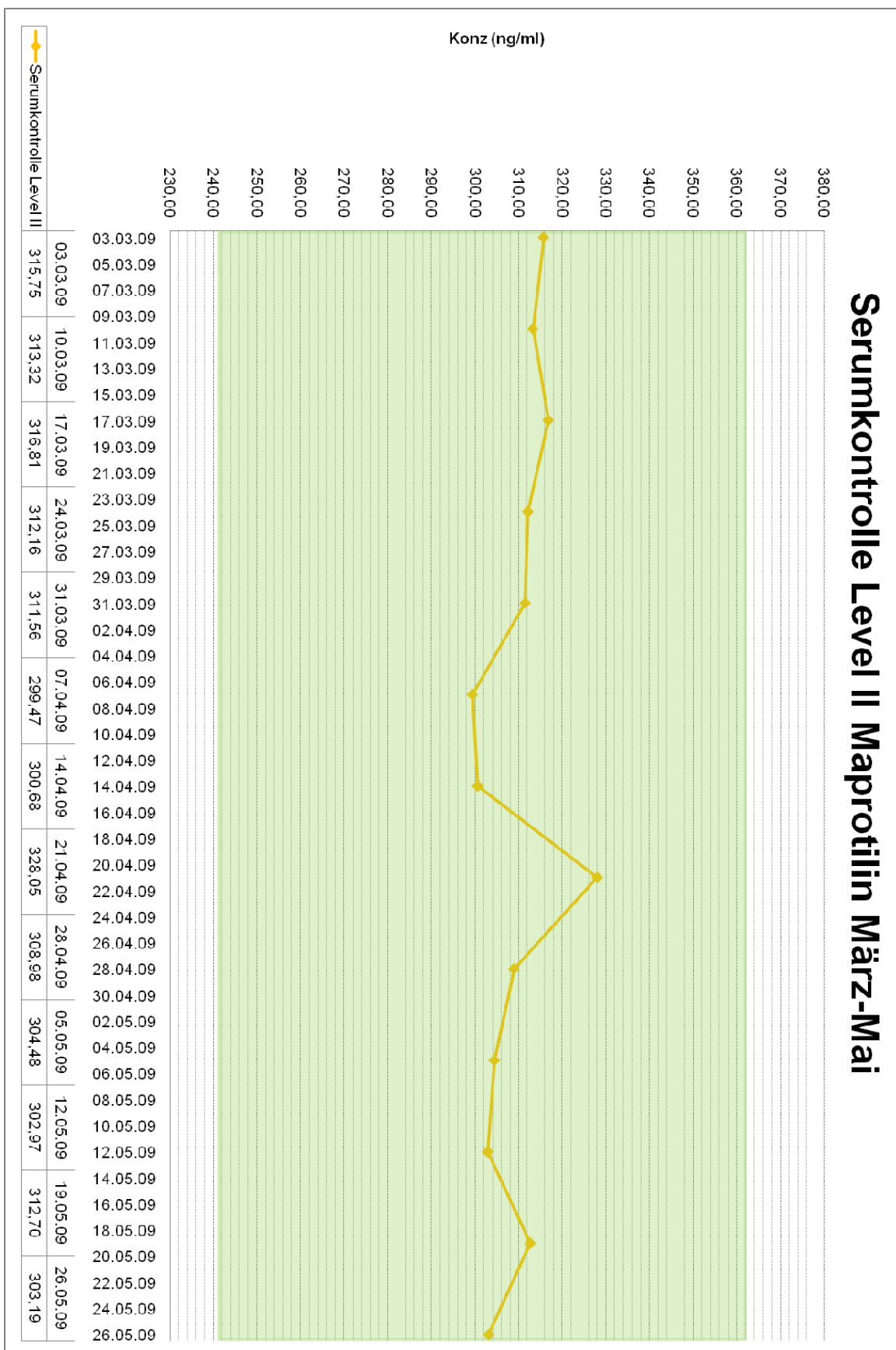


Abbildung 66: Serumkontrolle Level II Maprotilin März-Mai (TCA)

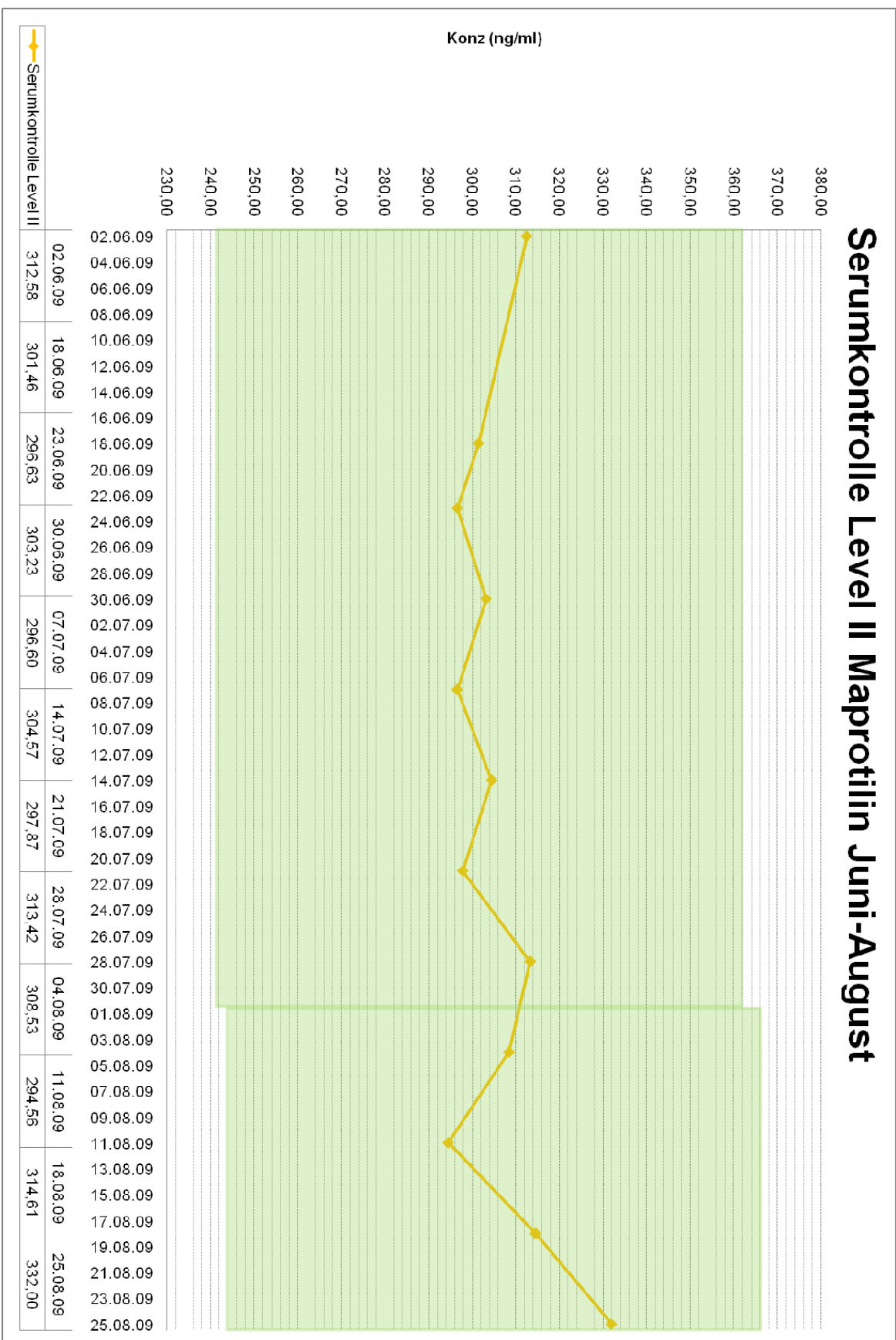


Abbildung 67: Serumkontrolle Level II Maprotilin Juni-August (TCA)

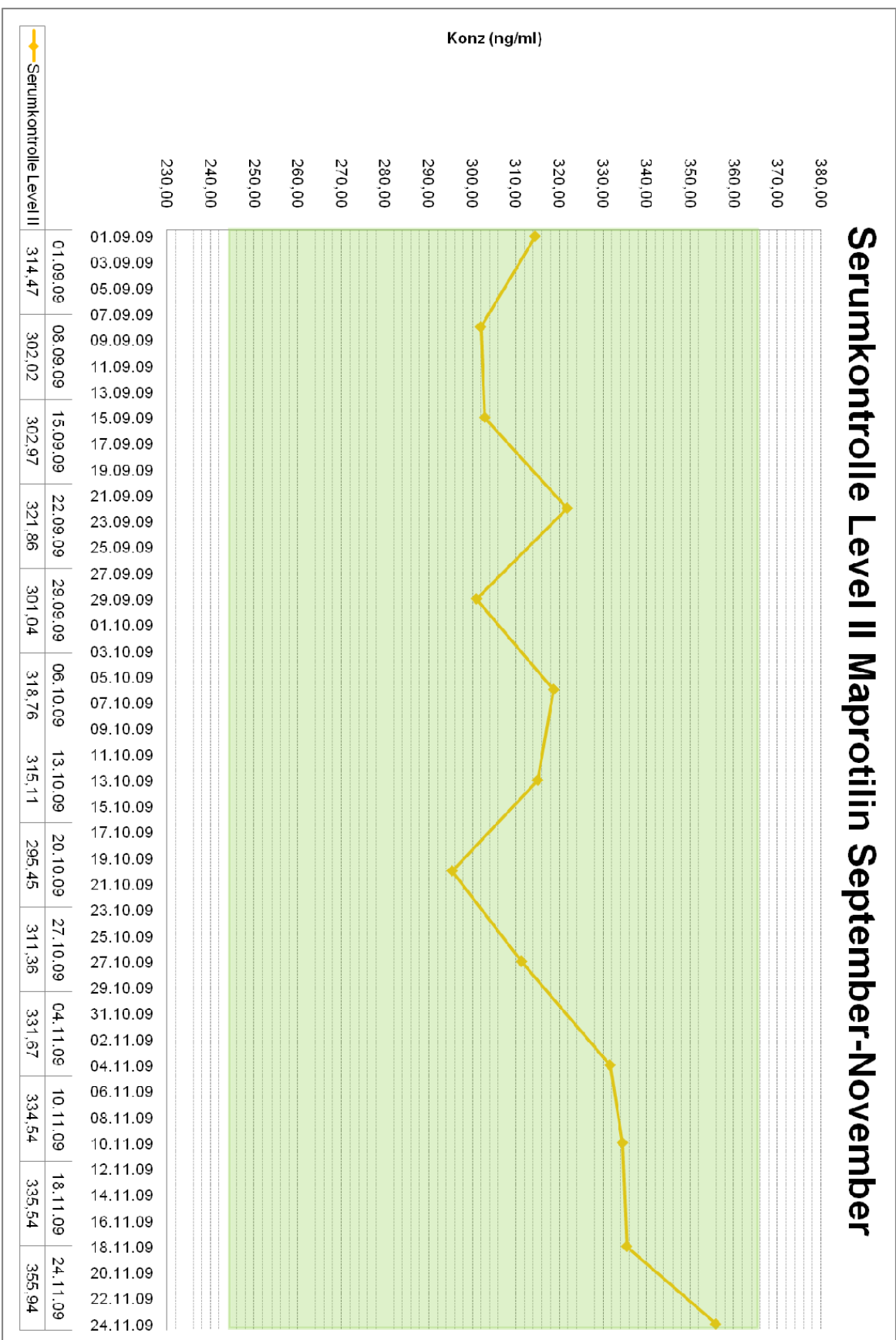


Abbildung 68: Serumkontrolle Level II Maprotilin September-November (TCA)

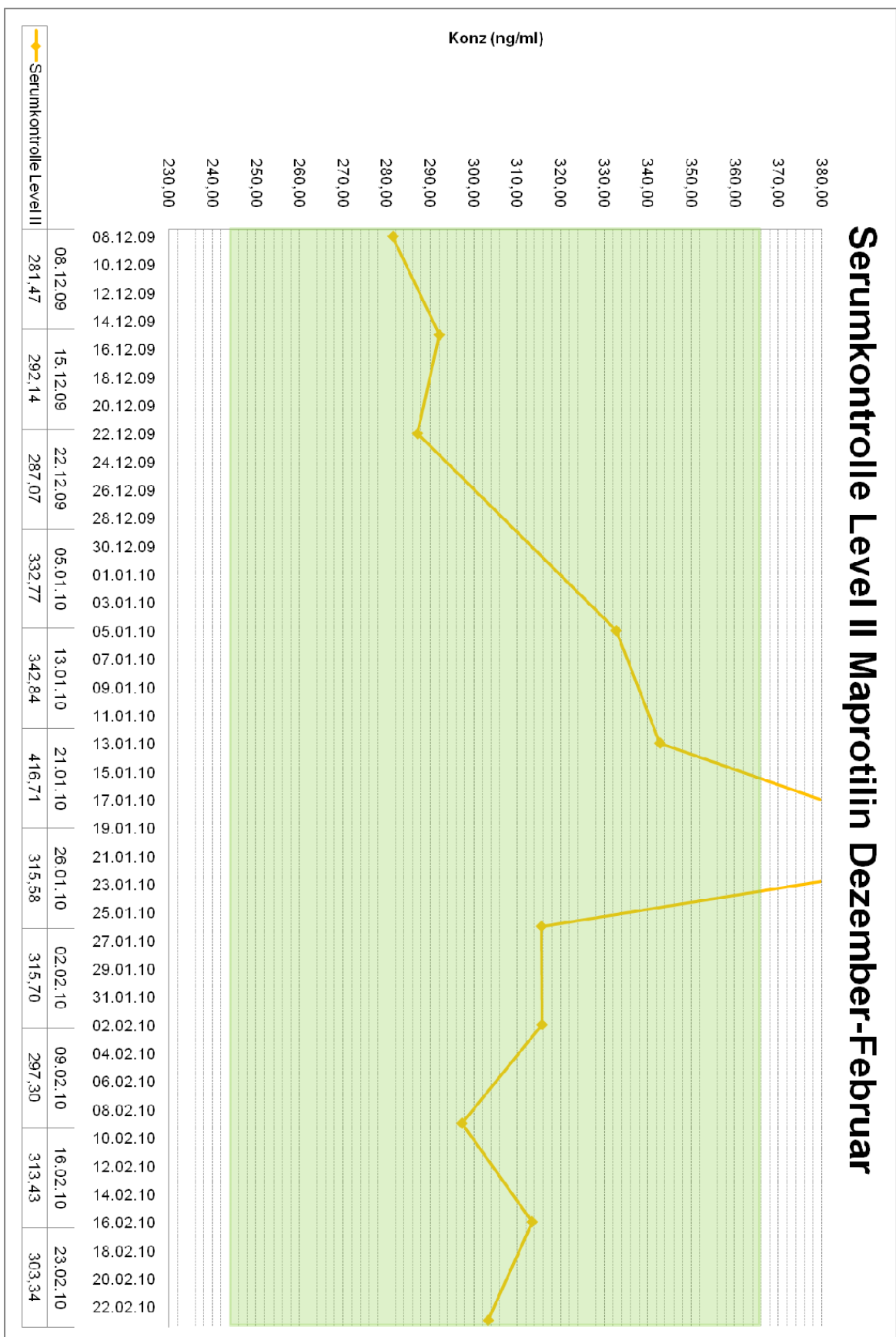


Abbildung 69: Serumkontrolle Level II Maprotilin Dezember-Februar (TCA)

3.4.10 Mirtazapin (TDM 2-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 10 ng/ml

Intervall Hersteller: 8,5 - 11,5 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	10,99	10,43	10,50	9,77
Standardabweichung	0,49	0,62	0,76	0,72
Variationskoeffizient	4,47%	5,98%	7,26%	7,32%
QUAMM	10,91%	7,36%	8,84%	7,21%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	17,74%	19,19%	23,39%	21,58%

Tabelle 19: Kontrolle Level 1 Mirtazapin (TDM 2)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 100 ng/ml

Intervall Hersteller: 85 - 115 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	95,99	95,01	105,97	104,6
Standardabweichung	2,43	4,90	7,06	9,93
Variationskoeffizient	2,53%	5,16%	6,66%	9,49%
QUAMM	4,63%	6,86%	9,04%	10,53%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	8,32%	15,53%	22,00%	30,14%

Tabelle 20: Kontrolle Level 2 Mirtazapin (TDM 2)

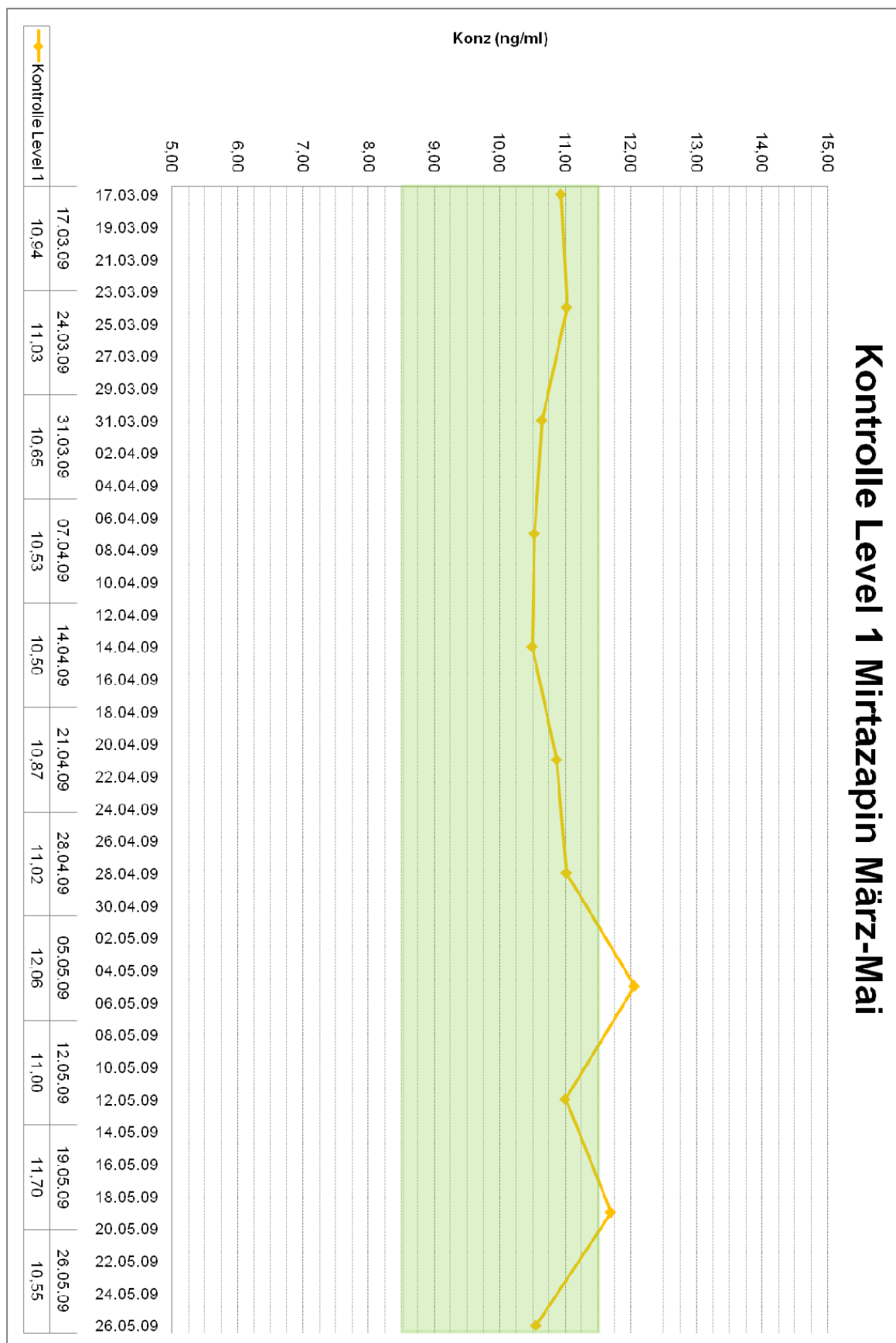


Abbildung 70: Kontrolle Level 1 Mirtazapin März-Mai (TDM 2)

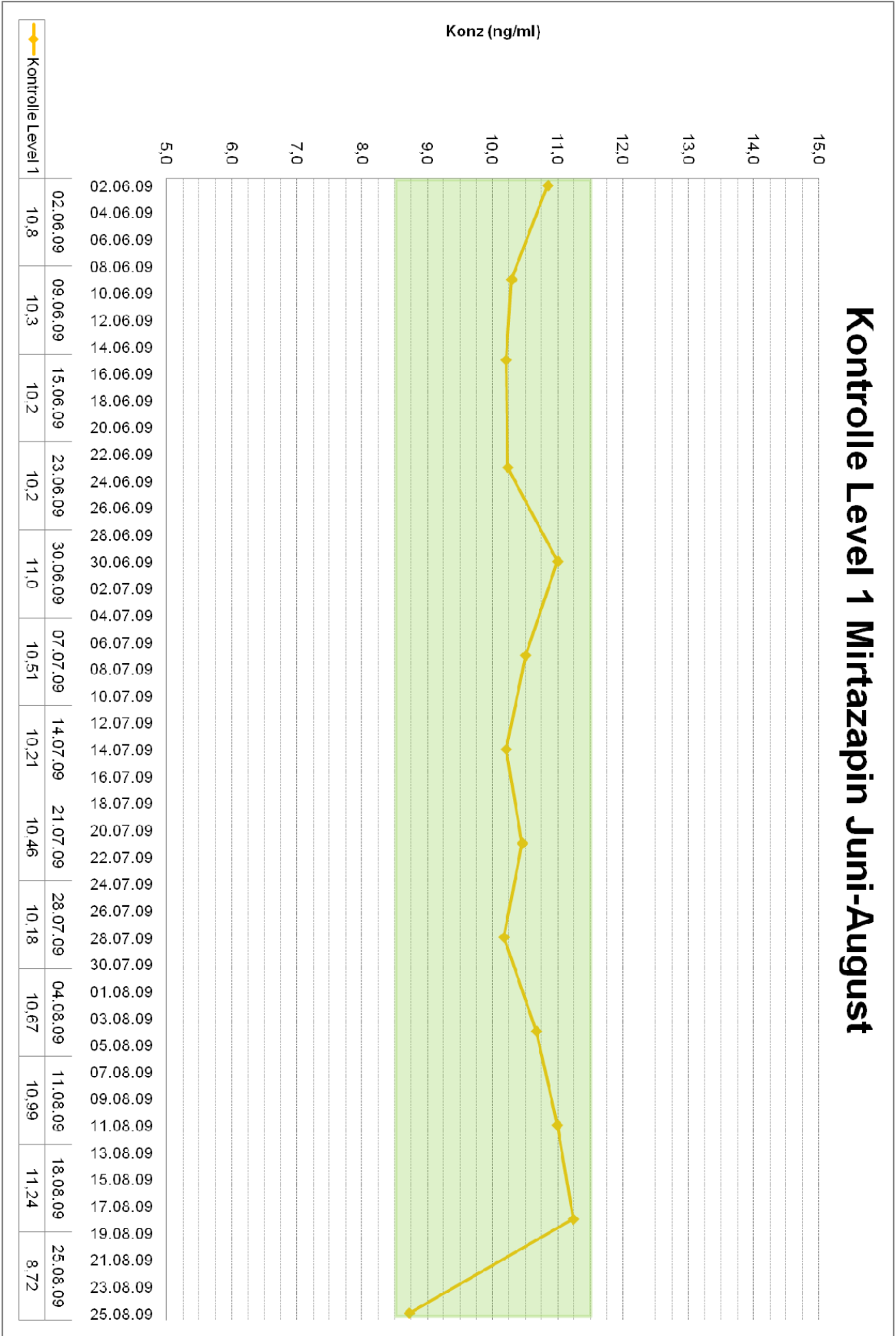


Abbildung 71: Kontrolle Level 1 Mirtazapin Juni-August (TDM 2)

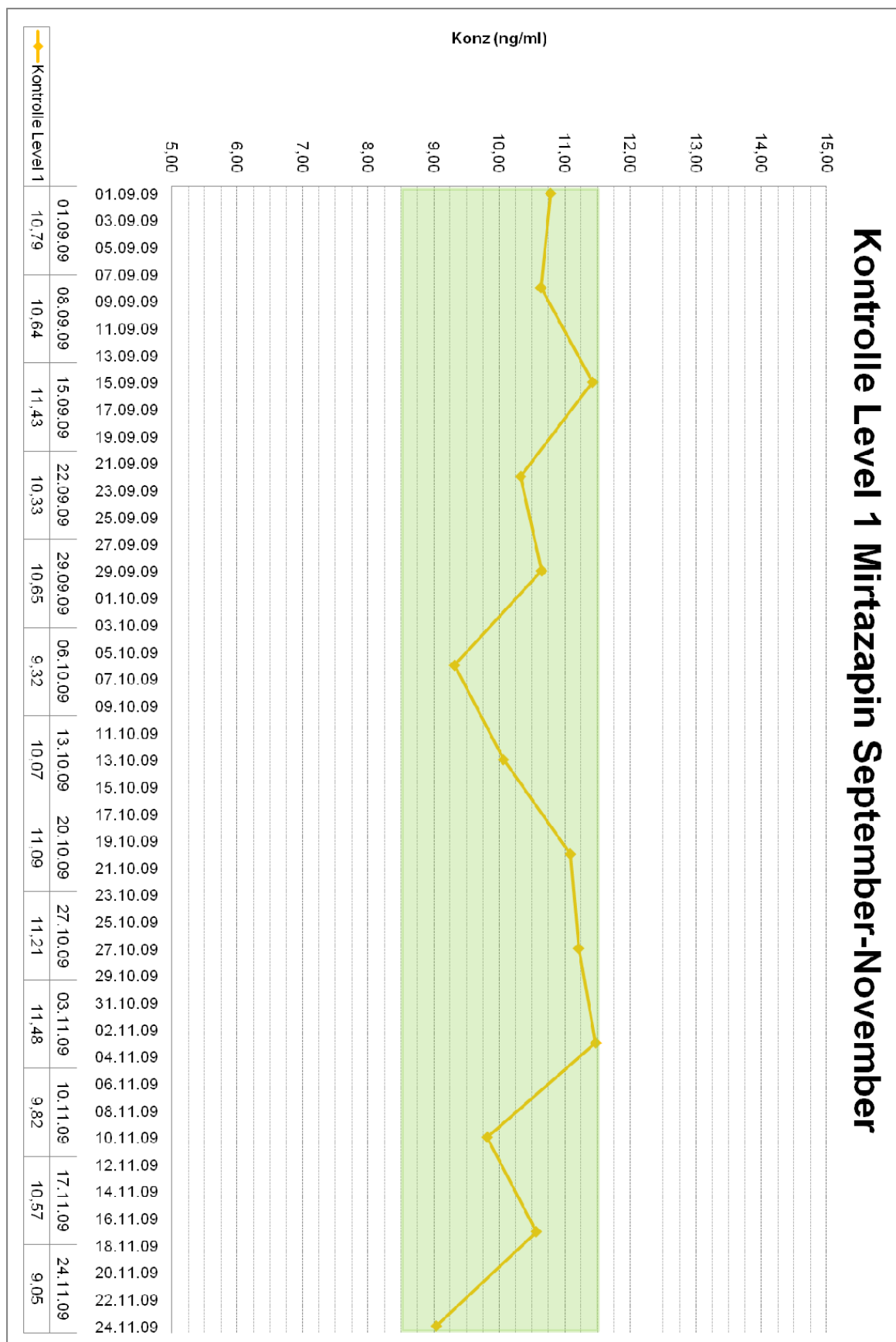


Abbildung 72: Kontrolle Level 1 Mirtazapin September-November (TDM 2)

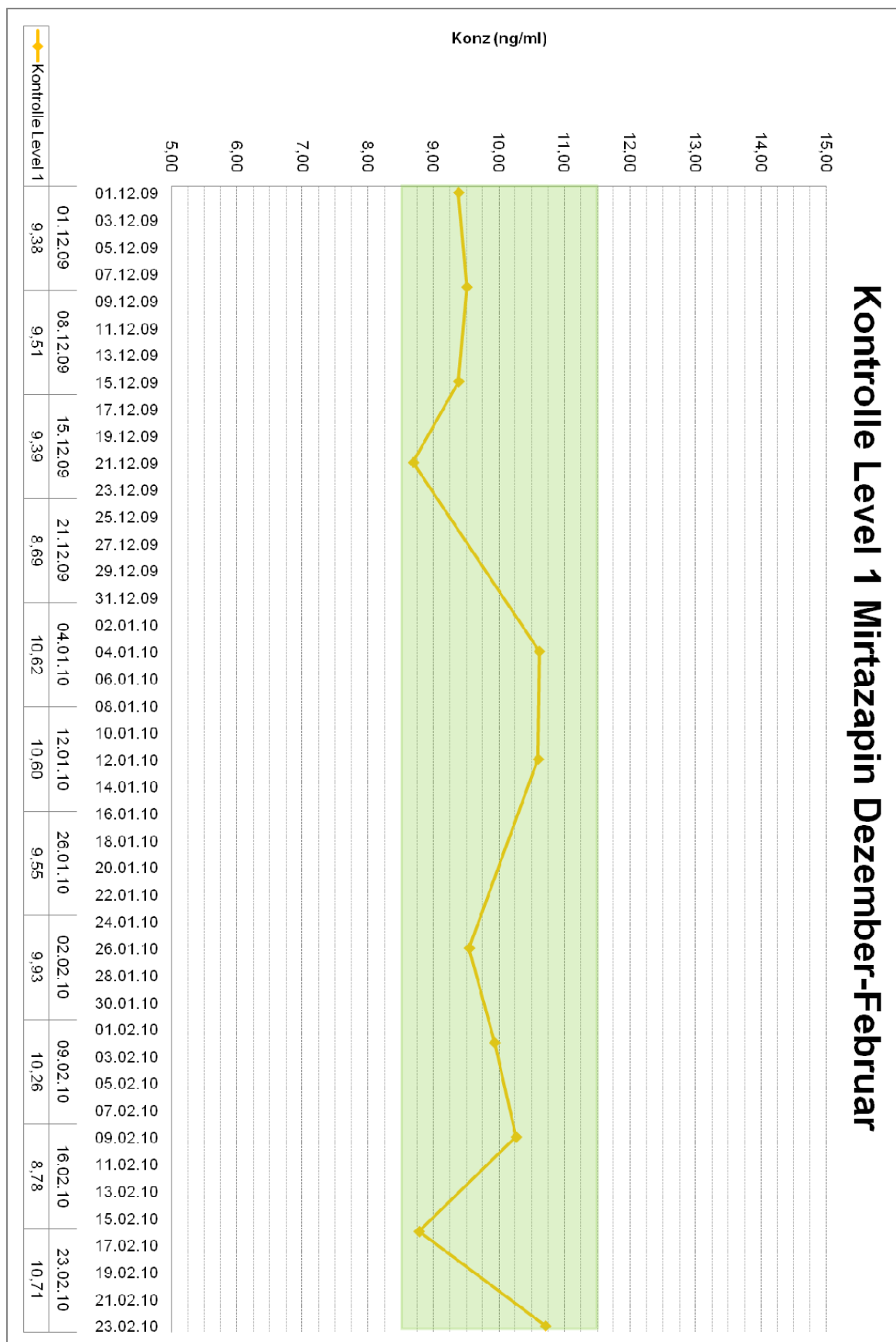


Abbildung 73: Kontrolle Level 1 Mirtazapin Dezember-Februar (TDM 2)

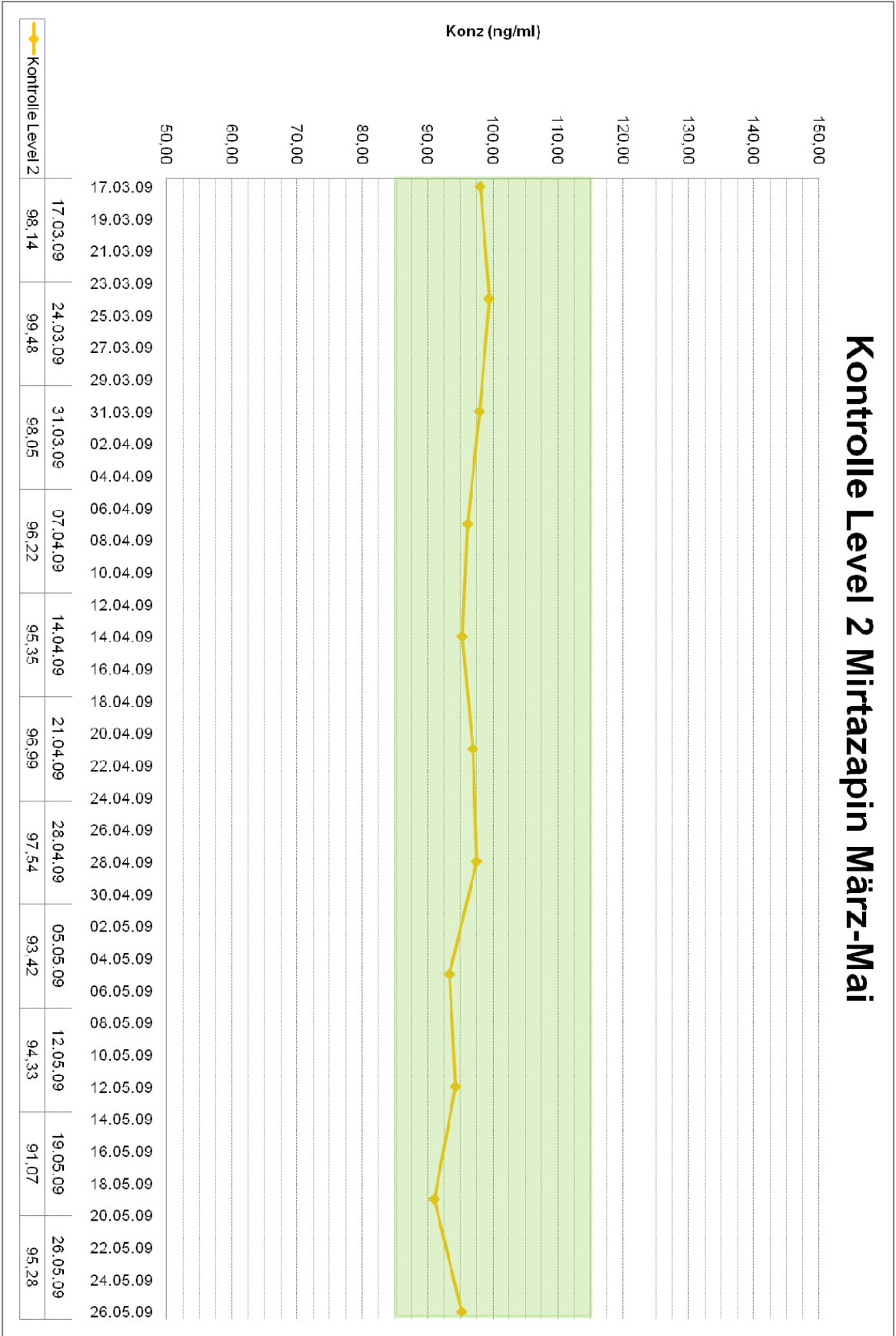


Abbildung 74: Kontrolle Level 2 Mirtazapin März-Mai (TDM 2)

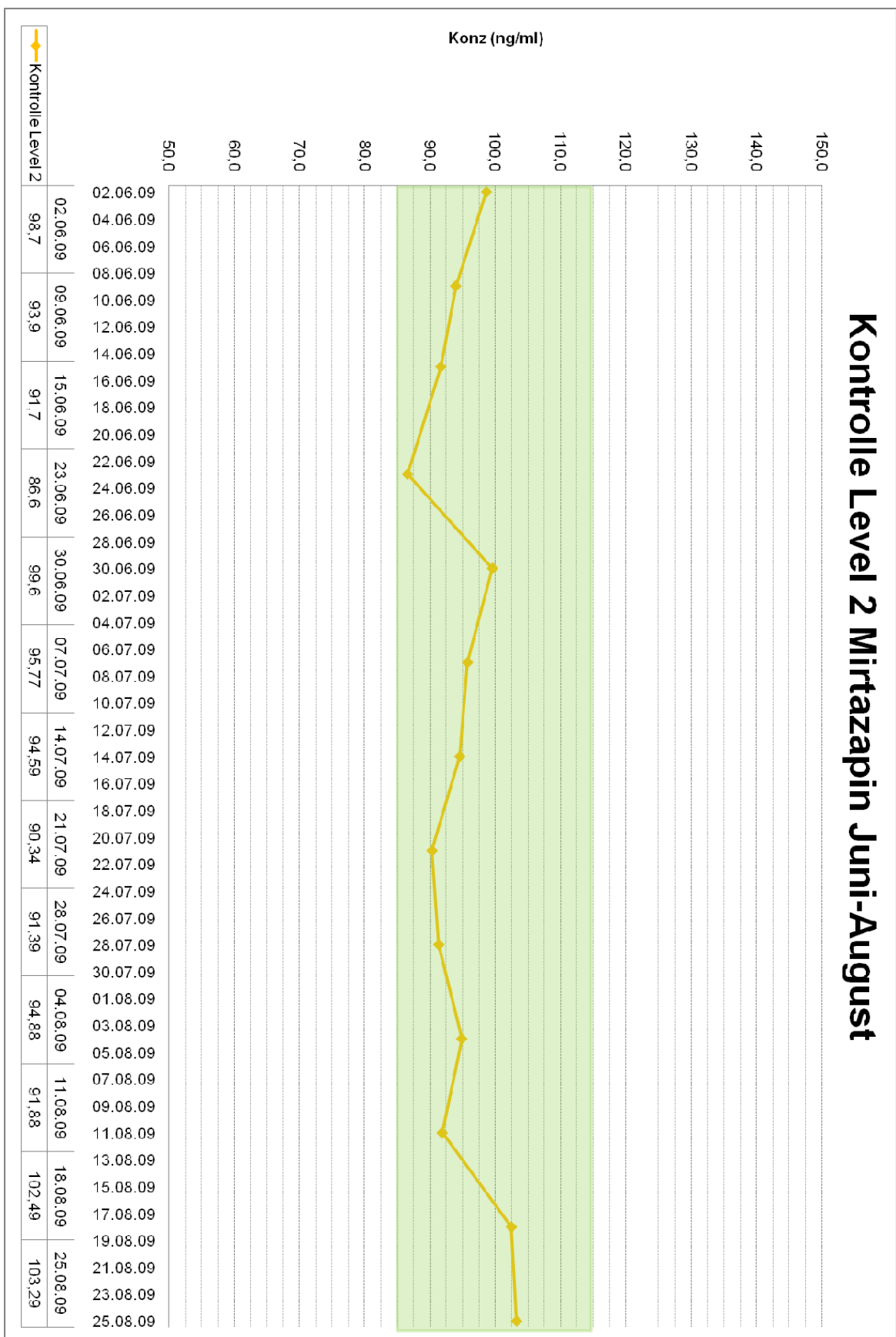


Abbildung 75: Kontrolle Level 2 Mirtazapin Juni-August (TDM 2)

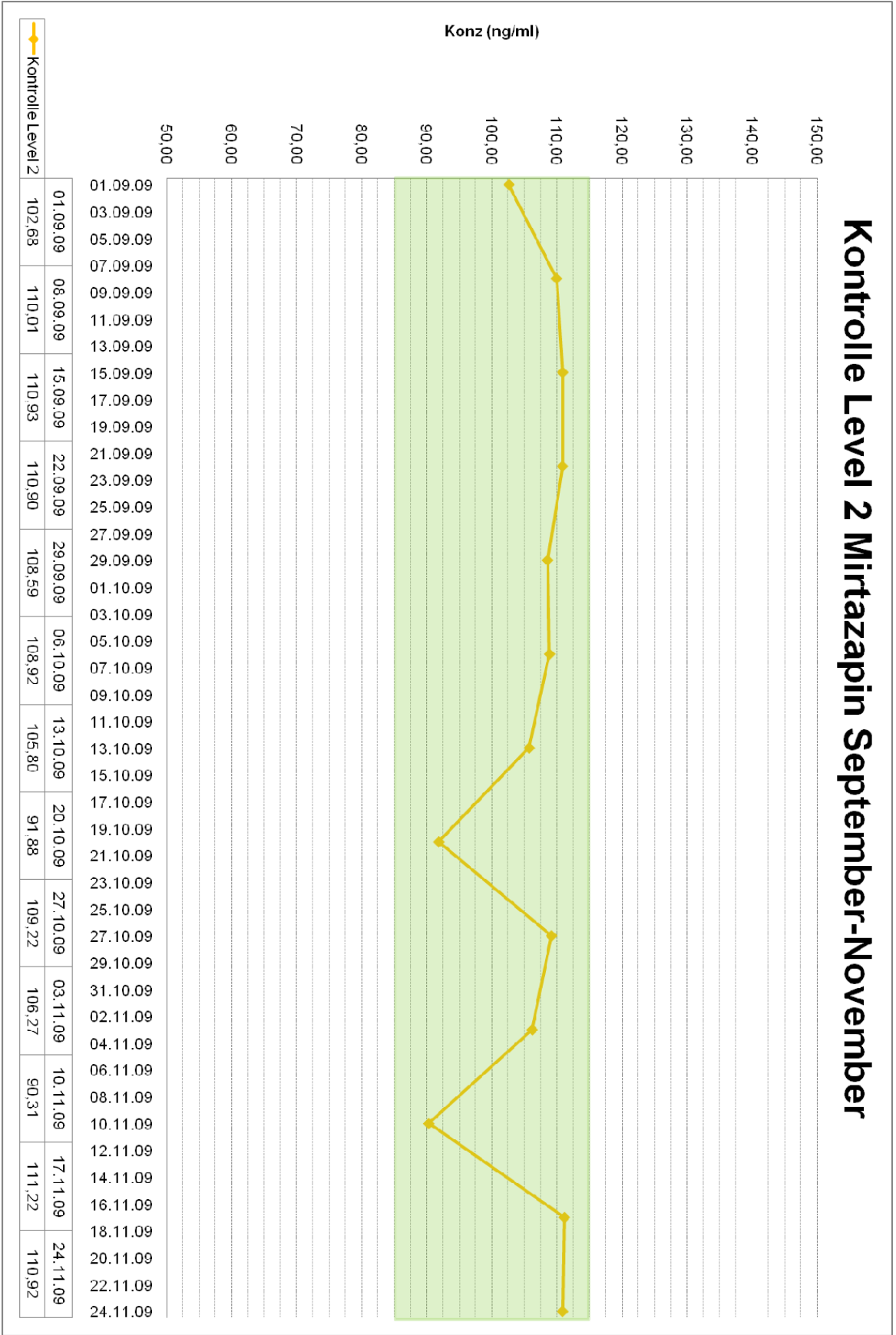


Abbildung 76: Kontrolle Level 2 Mirtazapin September-November (TDM 2)

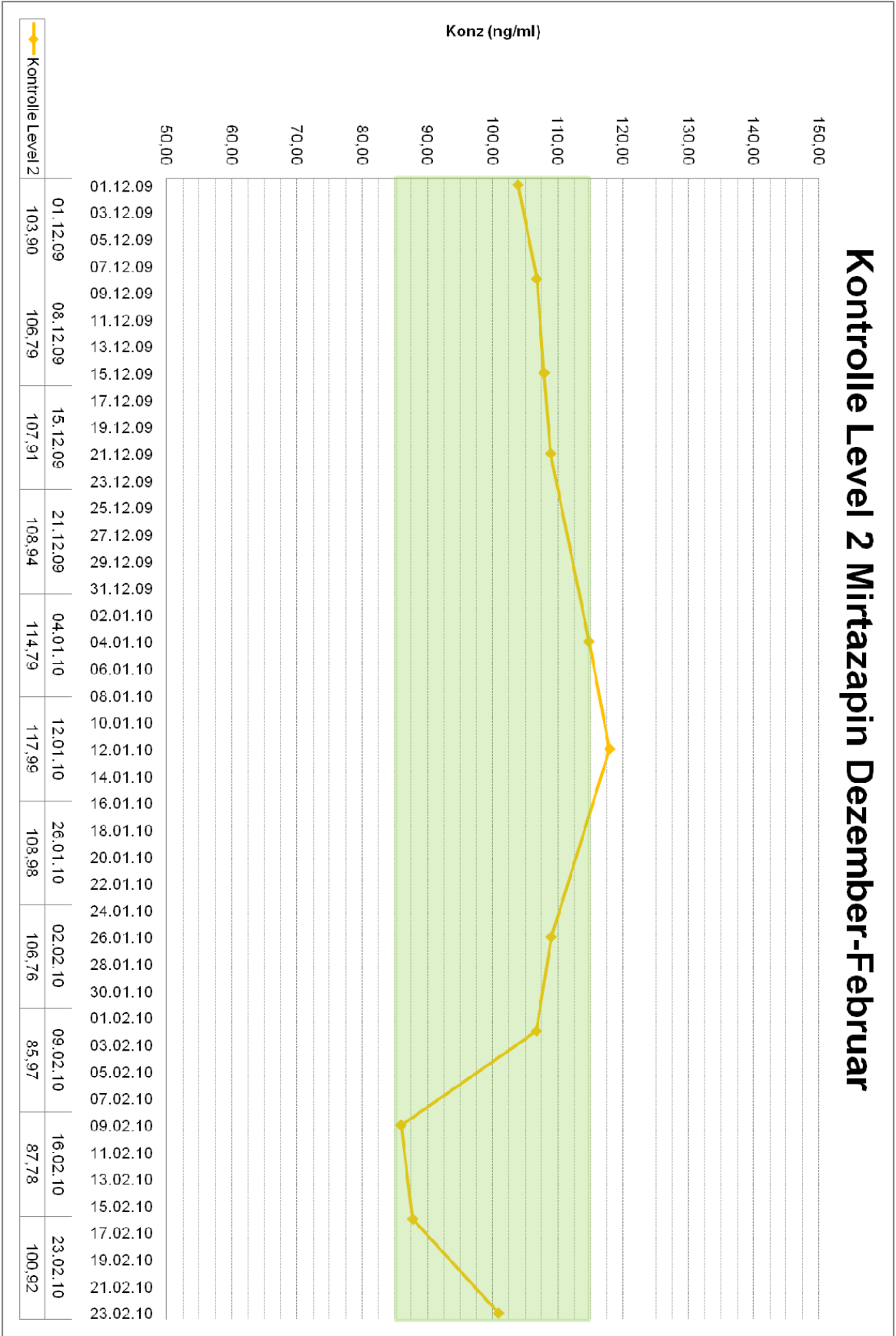


Abbildung 77: Kontrolle Level 2 Mirtazapin Dezember-Februar (TDM 2)

3.4.11 Norclomipramin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 61,2 ng/ml
 August 2009 bis Februar 2010 58,2 ng/ml
 Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 49,0 - 73,4 ng/ml (~20%)
 August 2009 bis Februar 2010 46,6 - 69,8 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	62,05	62,00	55,84	58,59
Standardabweichung	2,01	3,77	8,59	6,75
Variationskoeffizient	3,24%	6,09%	15,39%	11,52%
QUAMM	3,45%	5,96%	14,75%	11,08%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	9,97%	18,55%	44,48%	34,81%

Tabelle 21: Serumkontrolle Level I Norclomipramin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 316 ng/ml
 August 2009 bis Februar 2010 336 ng/ml
 Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 253 - 379 ng/ml (~20%)
 August 2009 bis Februar 2010 269 - 403 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	313,50	301,01	361,59	350,56
Standardabweichung	8,38	7,44	28,64	19,65
Variationskoeffizient	2,67%	2,47%	7,92%	5,60%
QUAMM	2,67%	5,23%	11,18%	7,06%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	8,00%	8,51%	26,68%	18,07%

Tabelle 22: Serumkontrolle Level II Norclomipramin (TCA)

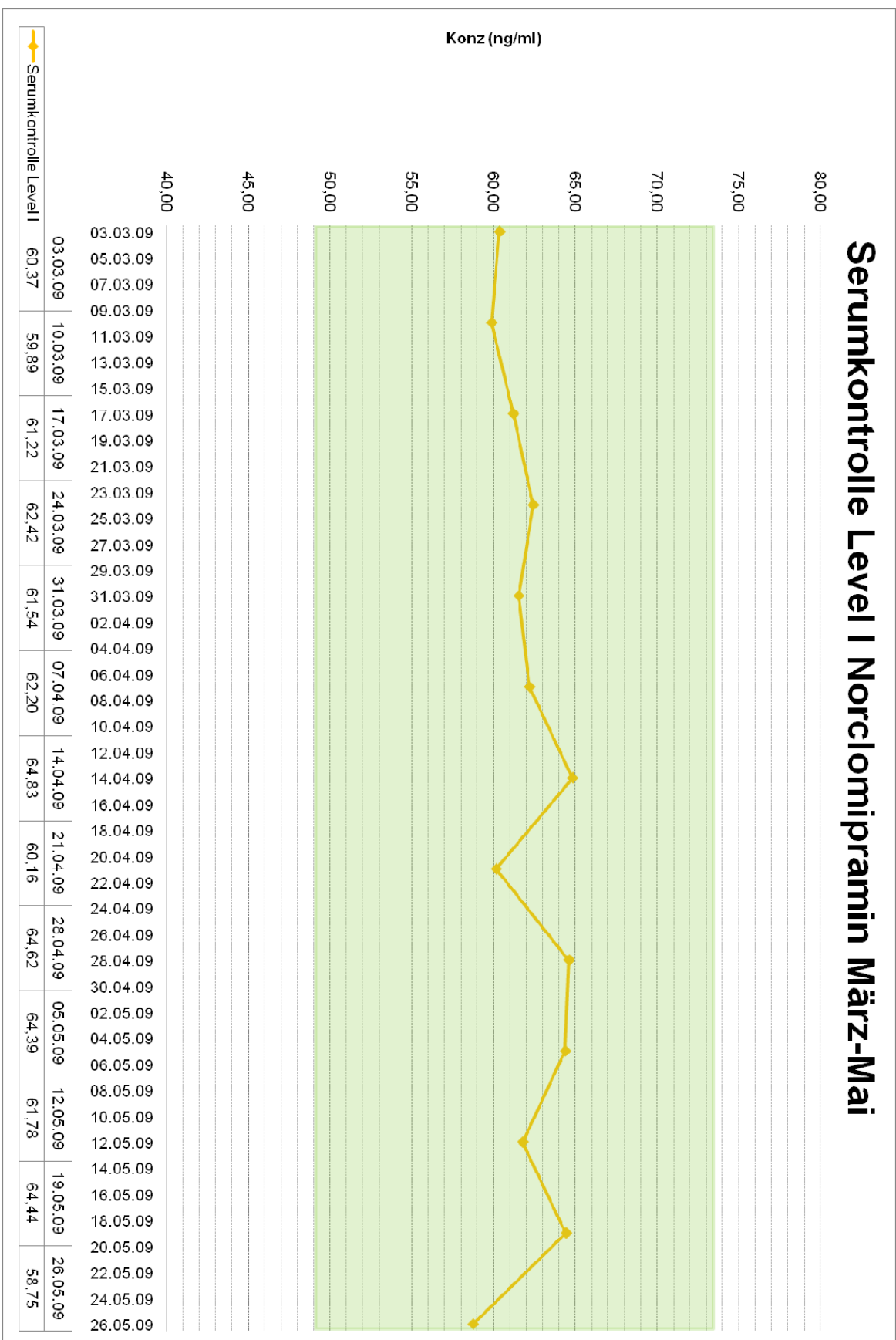


Abbildung 78: Serumkontrolle Level I Norclomipramin März-Mai (TCA)

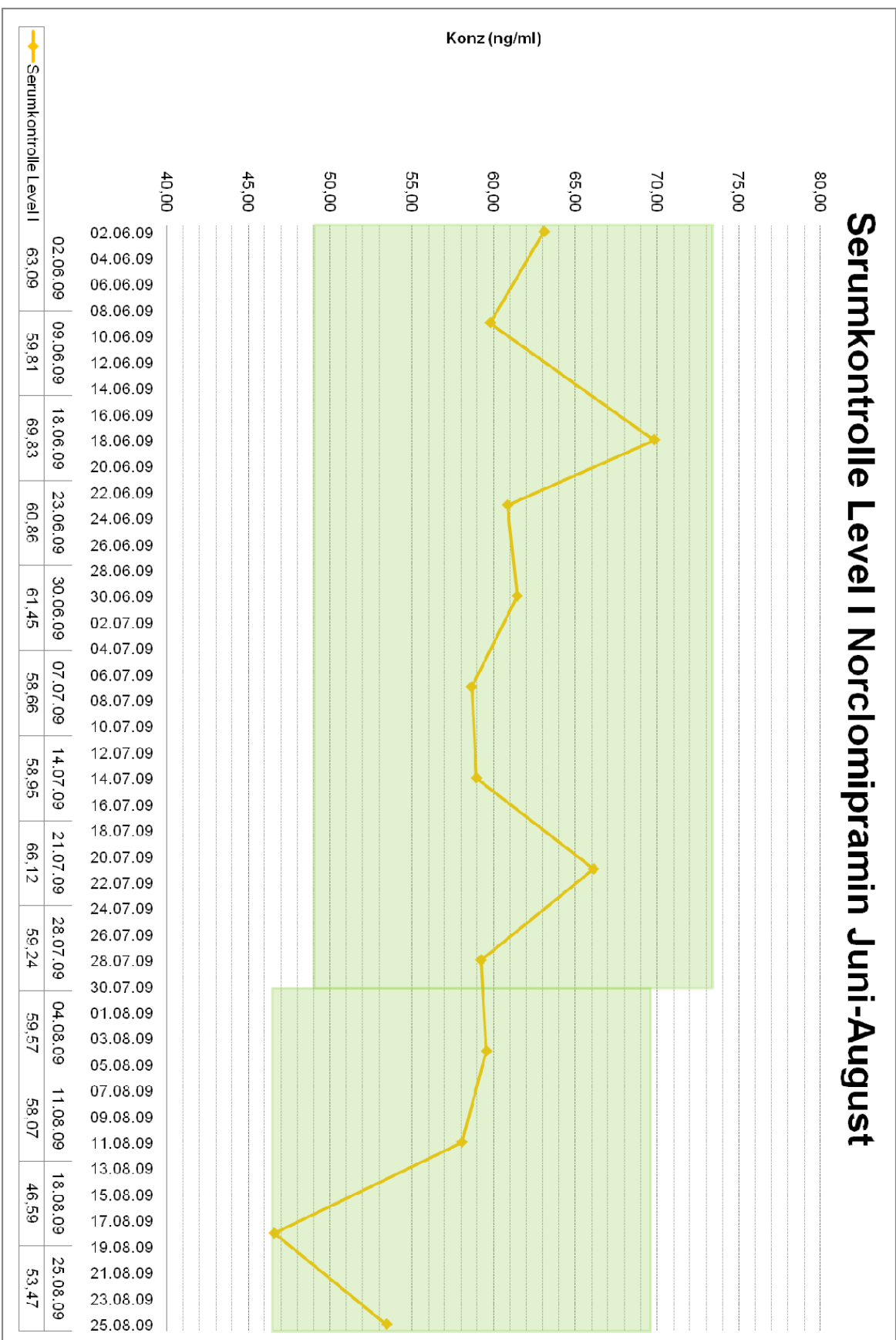


Abbildung 79: Serumkontrolle Level I Norclomipramin Juni-August (TCA)

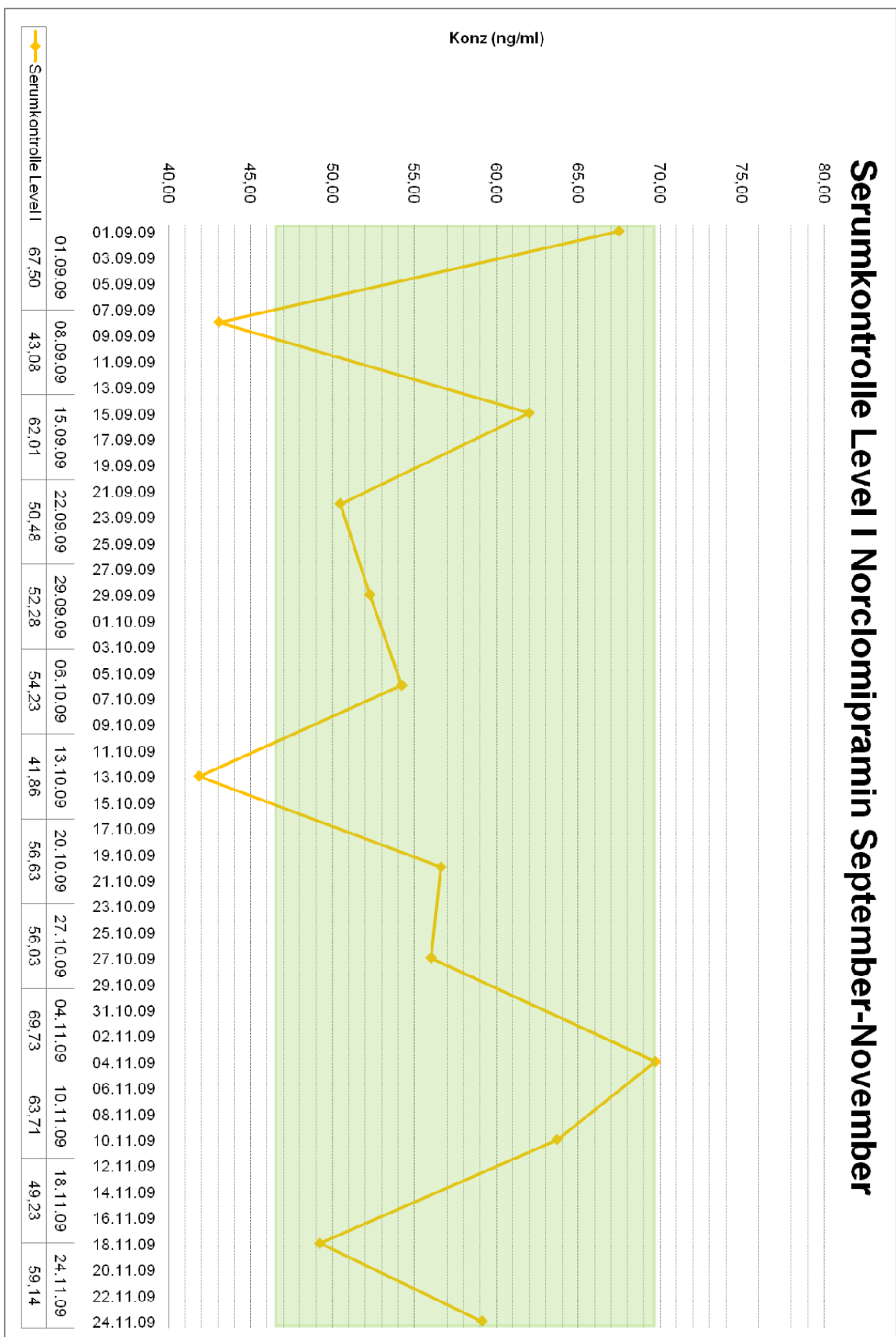


Abbildung 80: Serumkontrolle Level I Norclomipramin September-November (TCA)

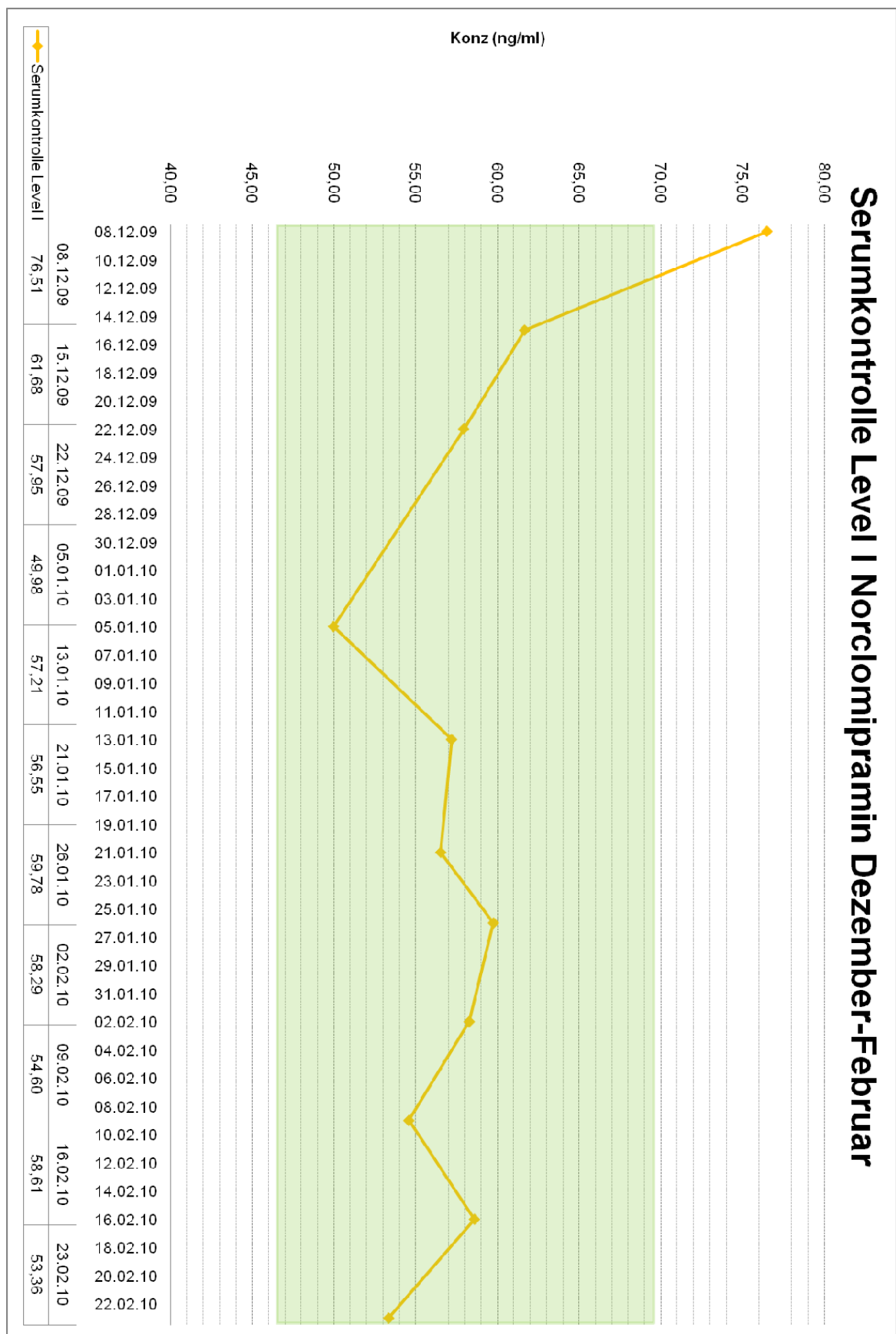


Abbildung 81: Serumkontrolle Level I Norclomipramin Dezember-Februar (TCA)

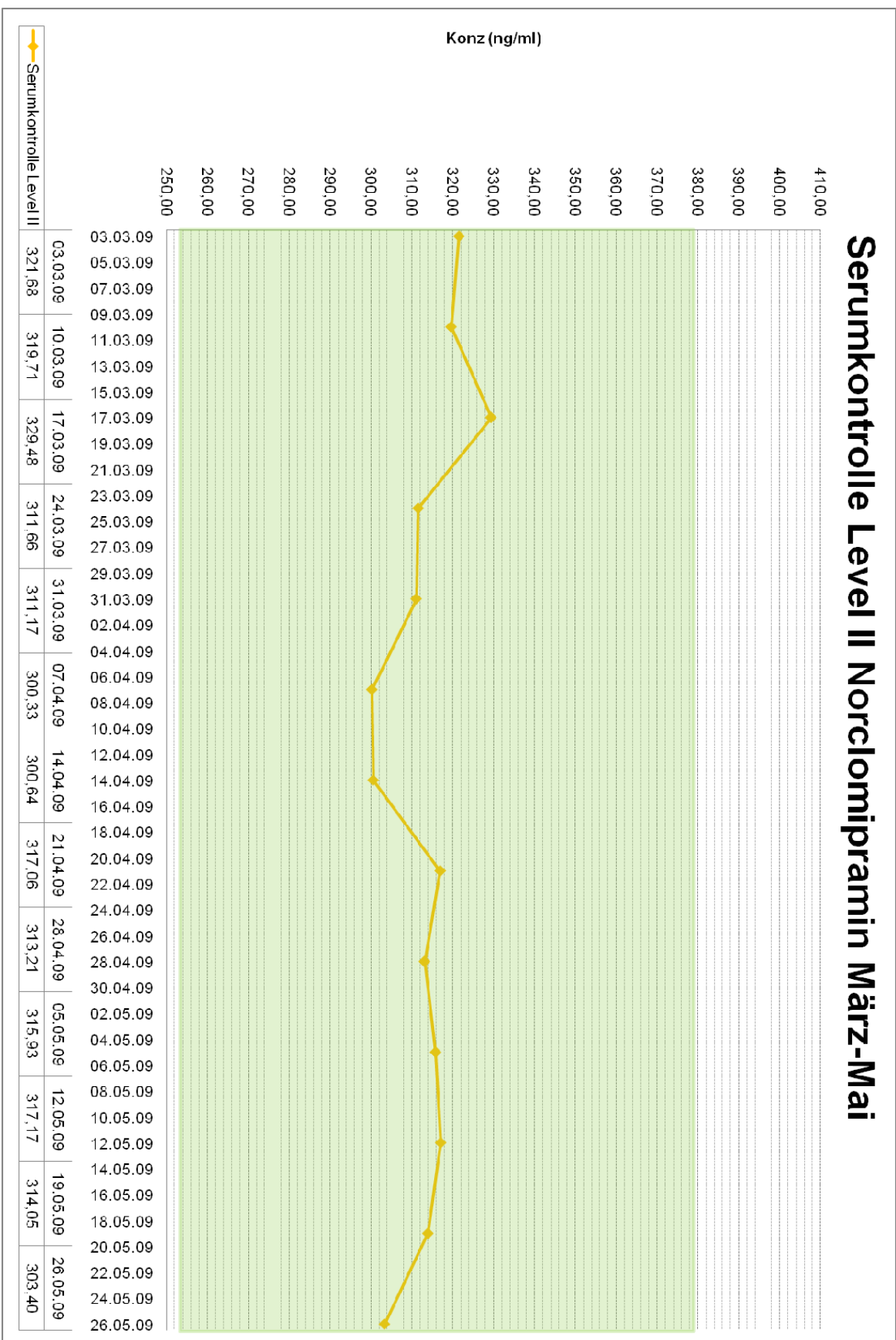


Abbildung 82: Serumkontrolle Level II Norclomipramin März-Mai (TCA)

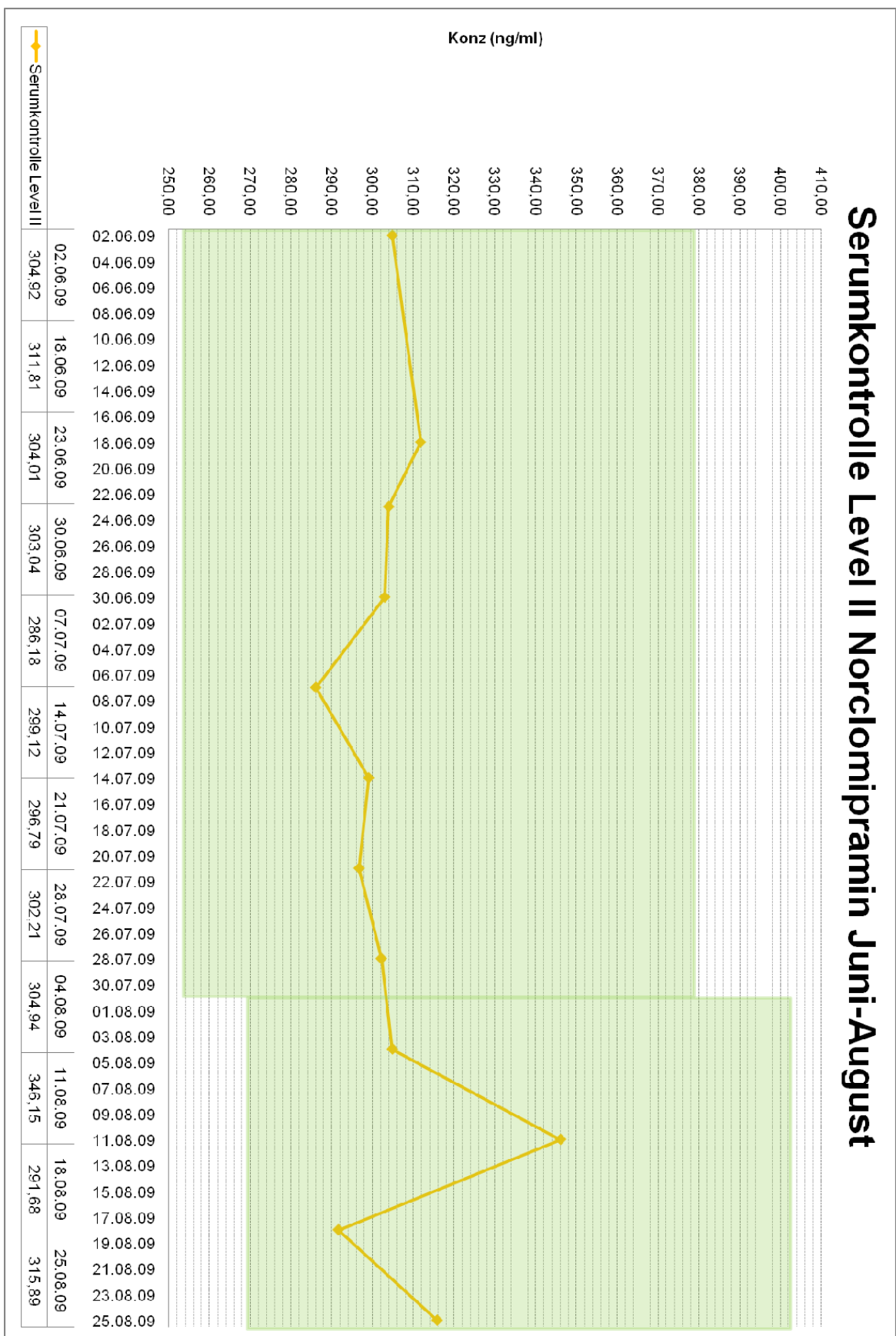


Abbildung 83: Serumkontrolle Level II Norclomipramin Juni-August (TCA)

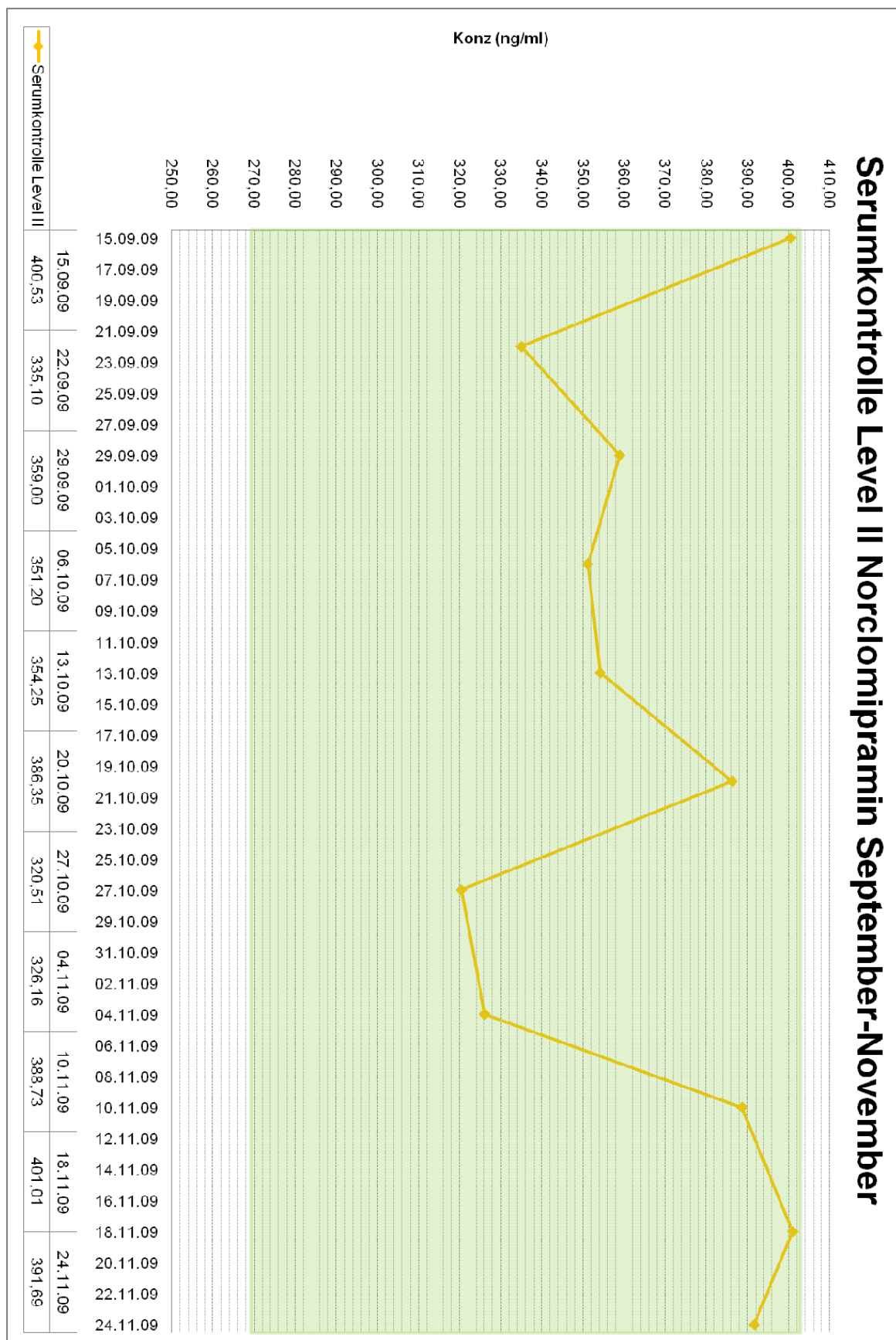


Abbildung 84: Serumkontrolle Level II Norclomipramin September-November (TCA)

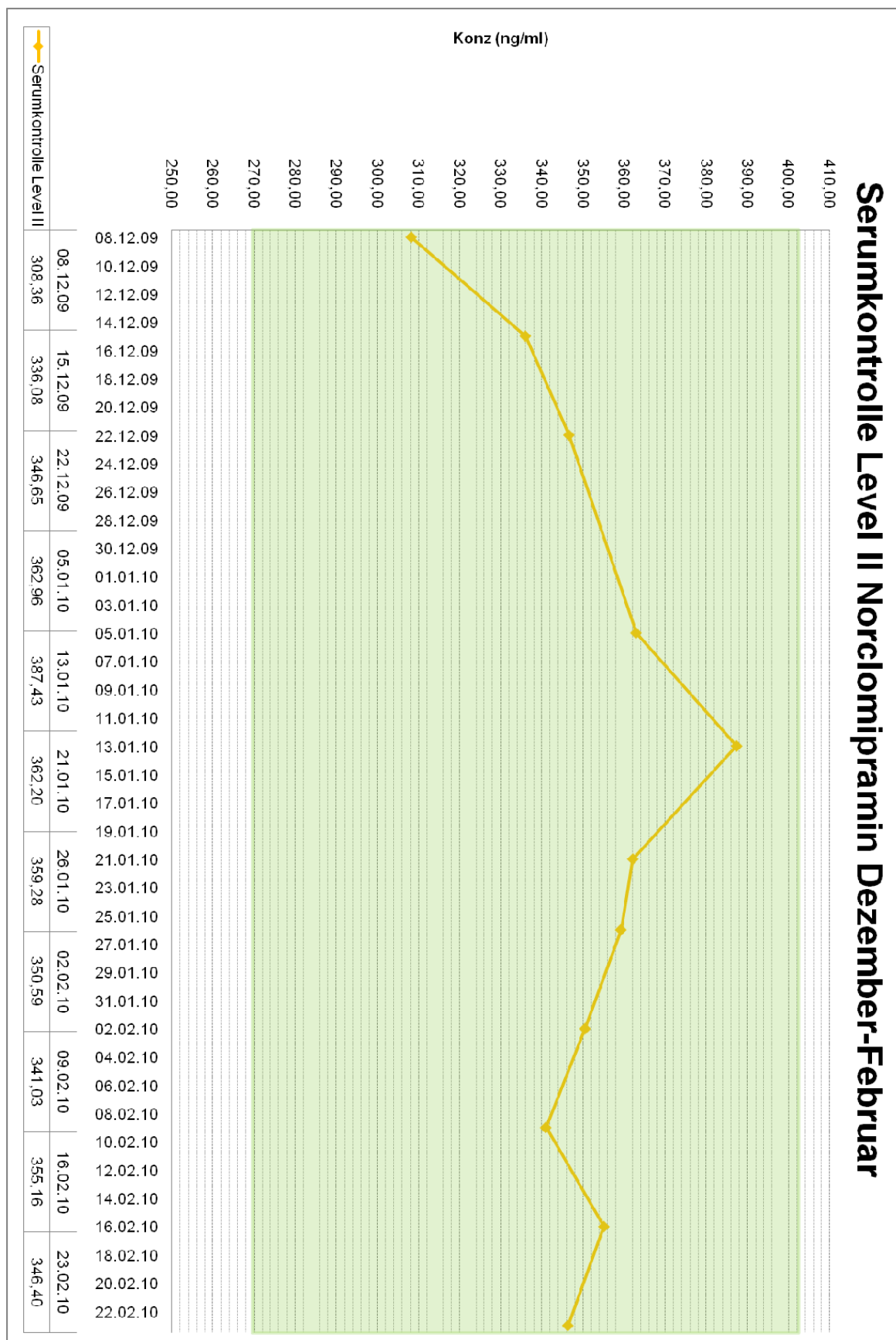


Abbildung 85: Serumkontrolle Level II Norclomipramin Dezember-Februar (TCA)

3.4.12 Nordoxepin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 65,4 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 62,2 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 52,3 - 78,5 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 49,8 - 74,7 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	66,50	64,33	63,21	65,00
Standardabweichung	3,06	2,30	3,48	3,36
Variationskoeffizient	4,60%	3,58%	5,51%	5,17%
QUAMM	4,80%	3,70%	5,62%	6,85%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	14,14%	10,68%	16,88%	16,83%

Tabelle 23: Serumkontrolle Level I Nordoxepin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 318 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 350 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 255 - 382 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 280 - 421ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	315,63	303,65	372,64	366,20
Standardabweichung	8,74	8,65	17,79	21,77
Variationskoeffizient	2,77%	2,85%	4,77%	5,95%
QUAMM	2,74%	5,18%	8,10%	7,52%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	8,28%	9,32%	16,56%	19,23%

Tabelle 24: Serumkontrolle Level II Nordoxepin (TCA)

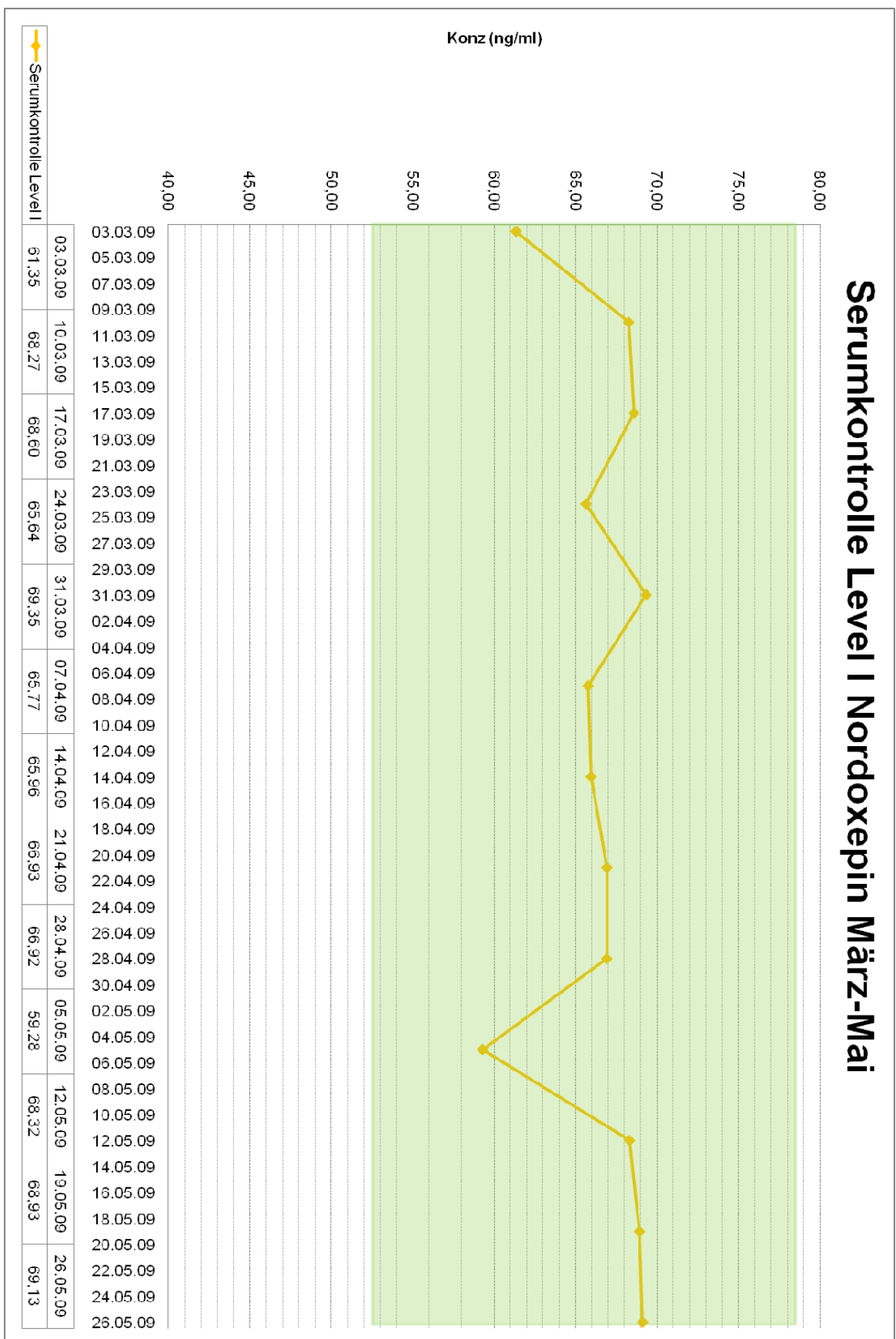


Abbildung 86: Serumkontrolle Level I Nordoxepin März-Mai (TCA)

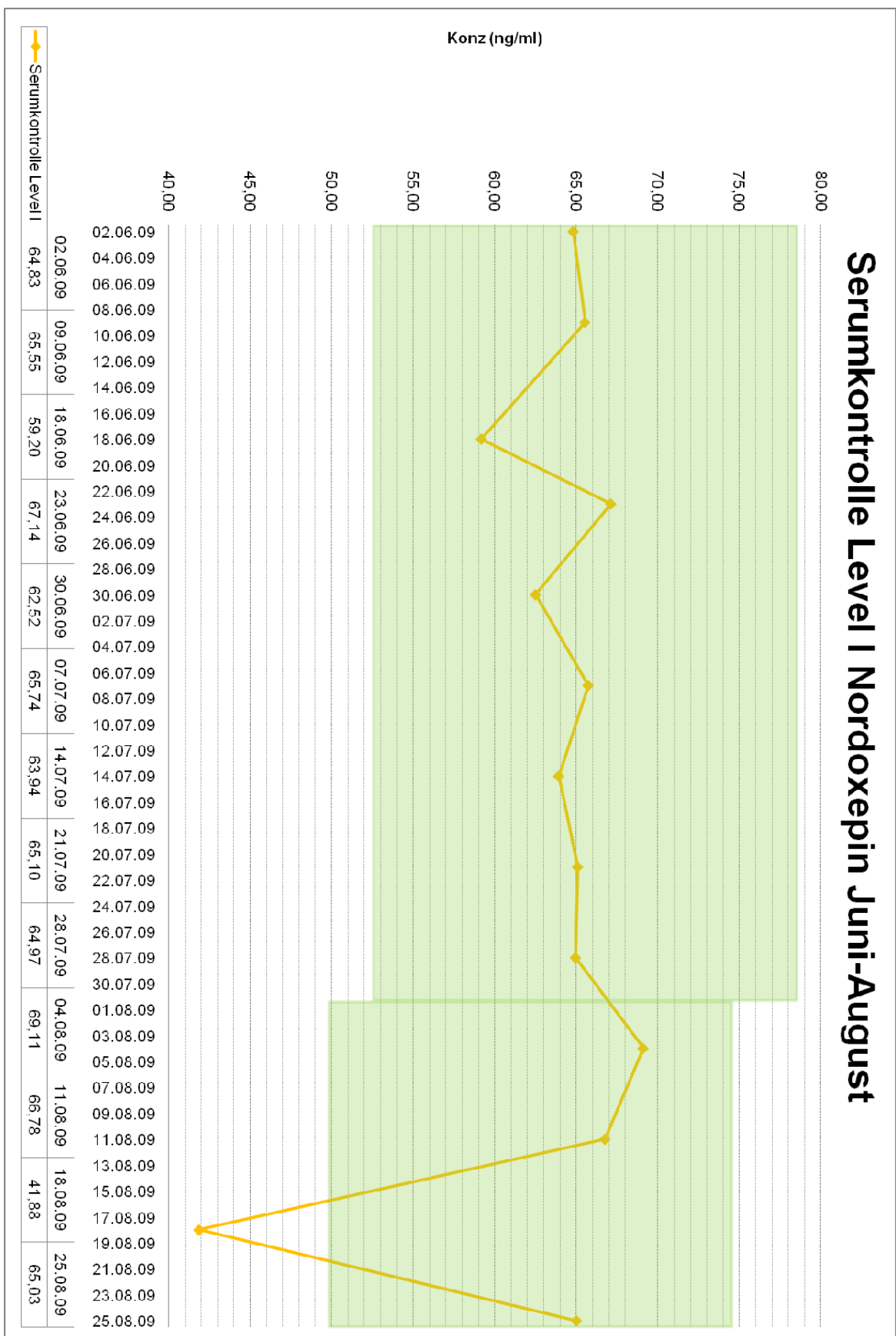


Abbildung 87: Serumkontrolle Level I Nordoxepin Juni-August (TCA)

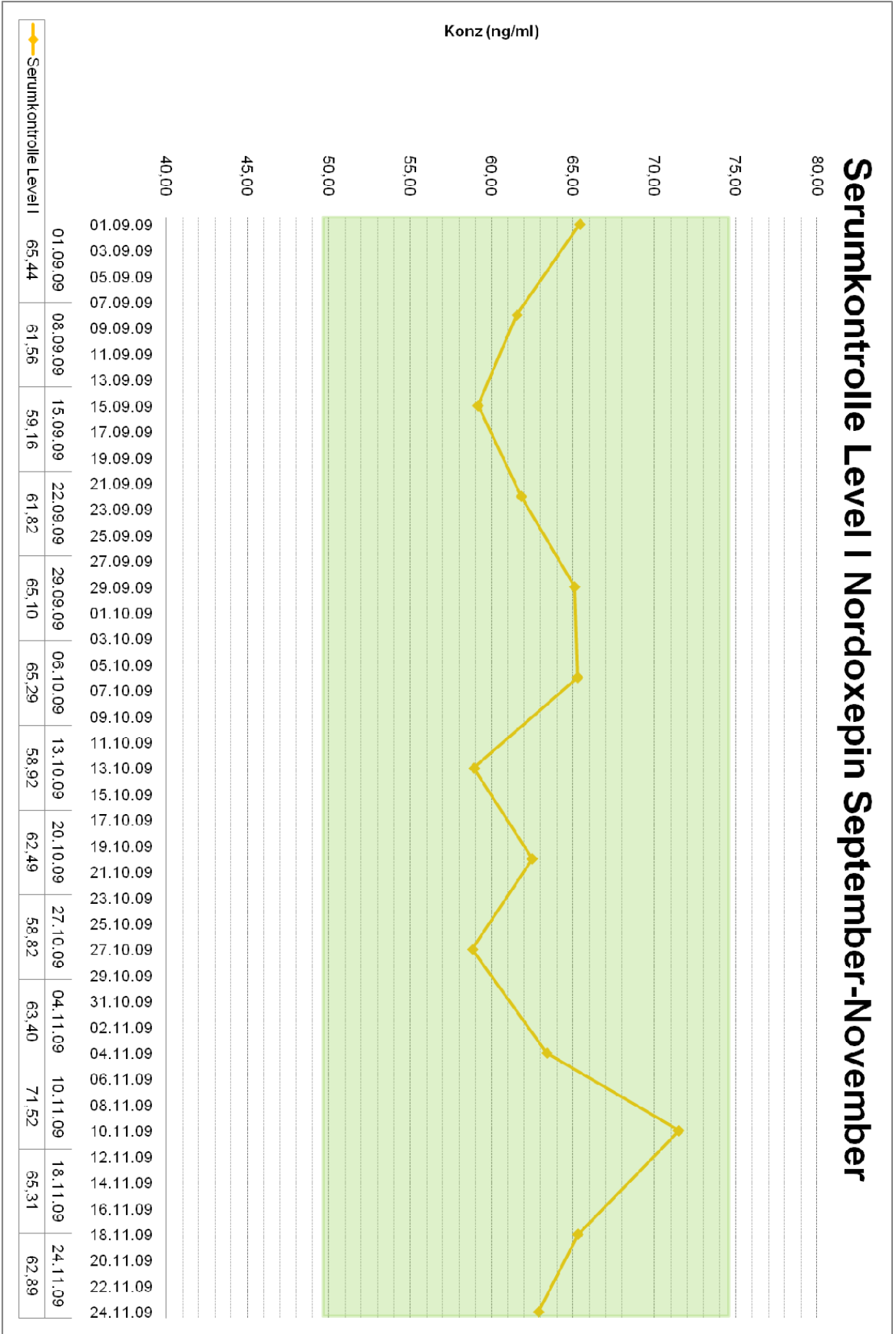


Abbildung 88: Serumkontrolle Level I Nordoxepin September-November (TCA)

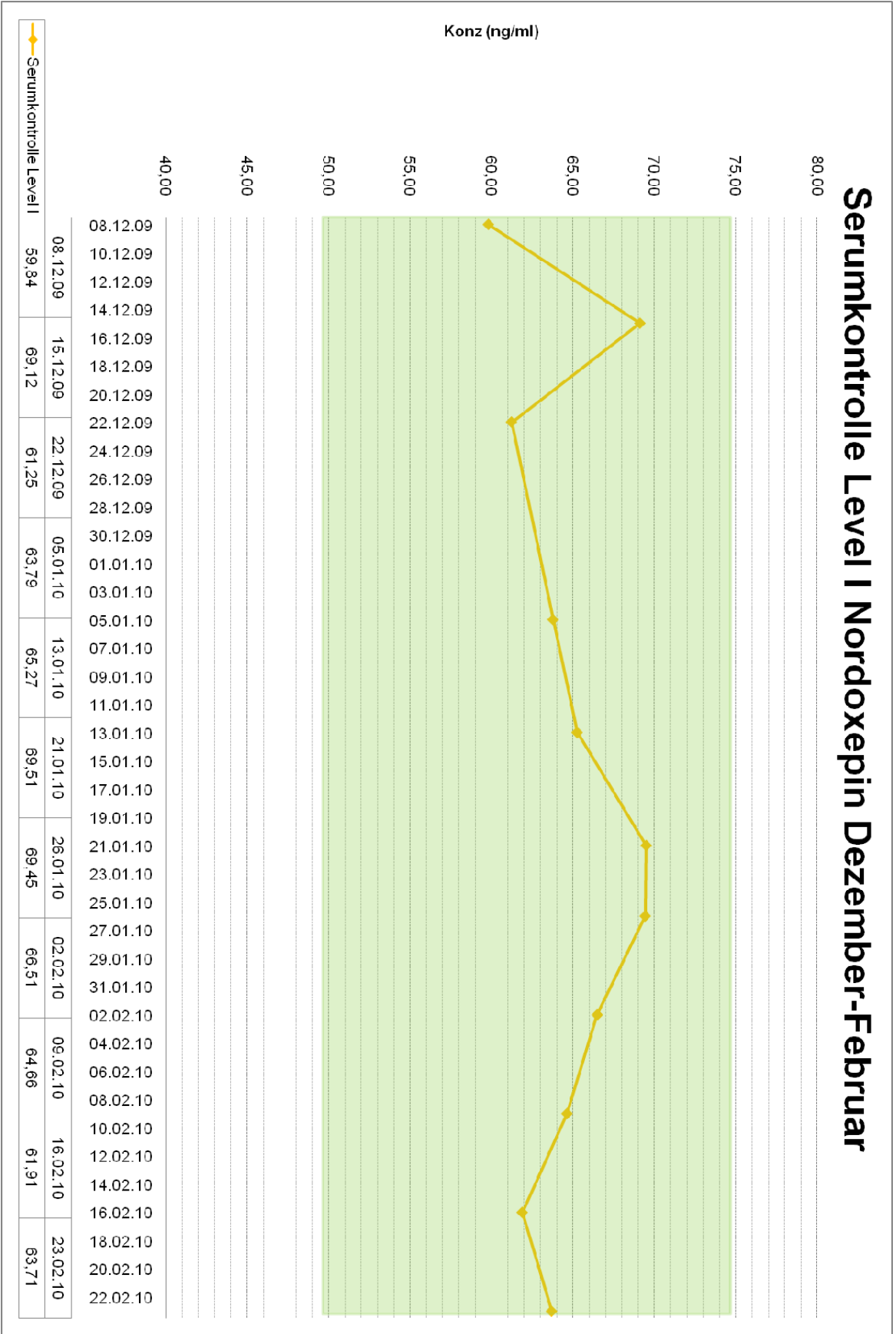


Abbildung 89: Serumkontrolle Level I Nordoxepin Dezember-Februar (TCA)

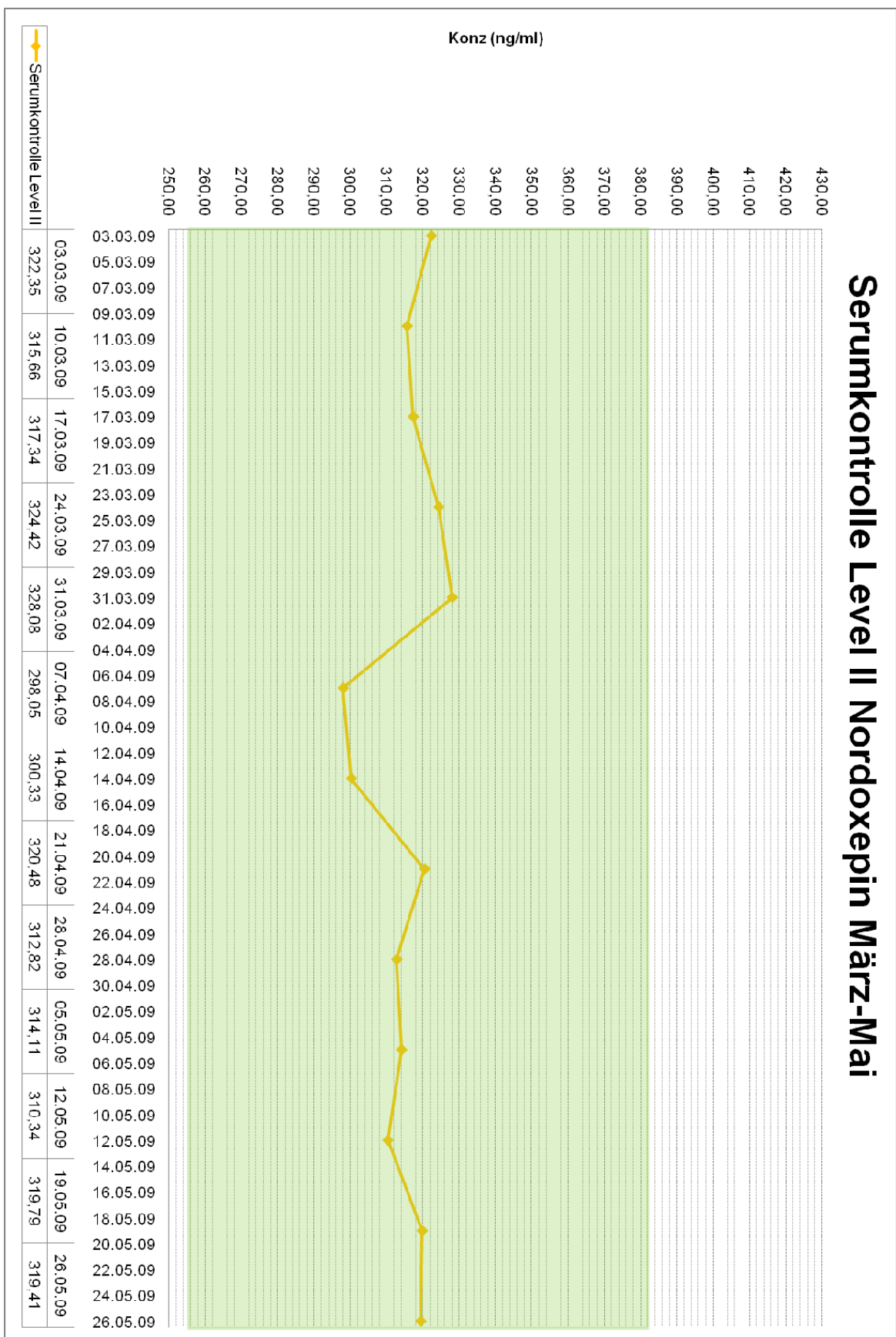


Abbildung 90: Serumkontrolle Level II Nordoxepin März-Mai (TCA)

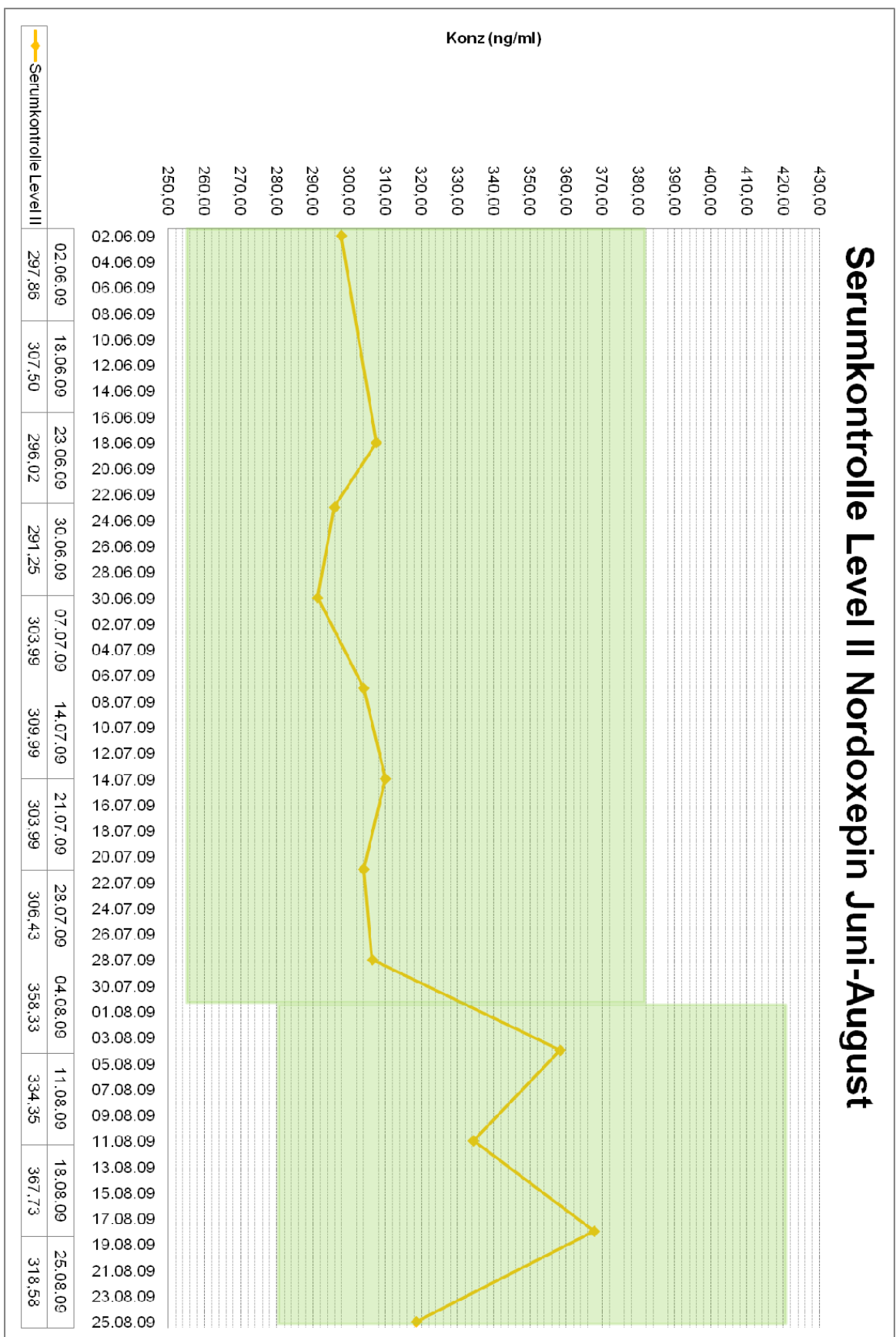


Abbildung 91: Serumkontrolle Level II Nordoxepin Juni-August (TCA)

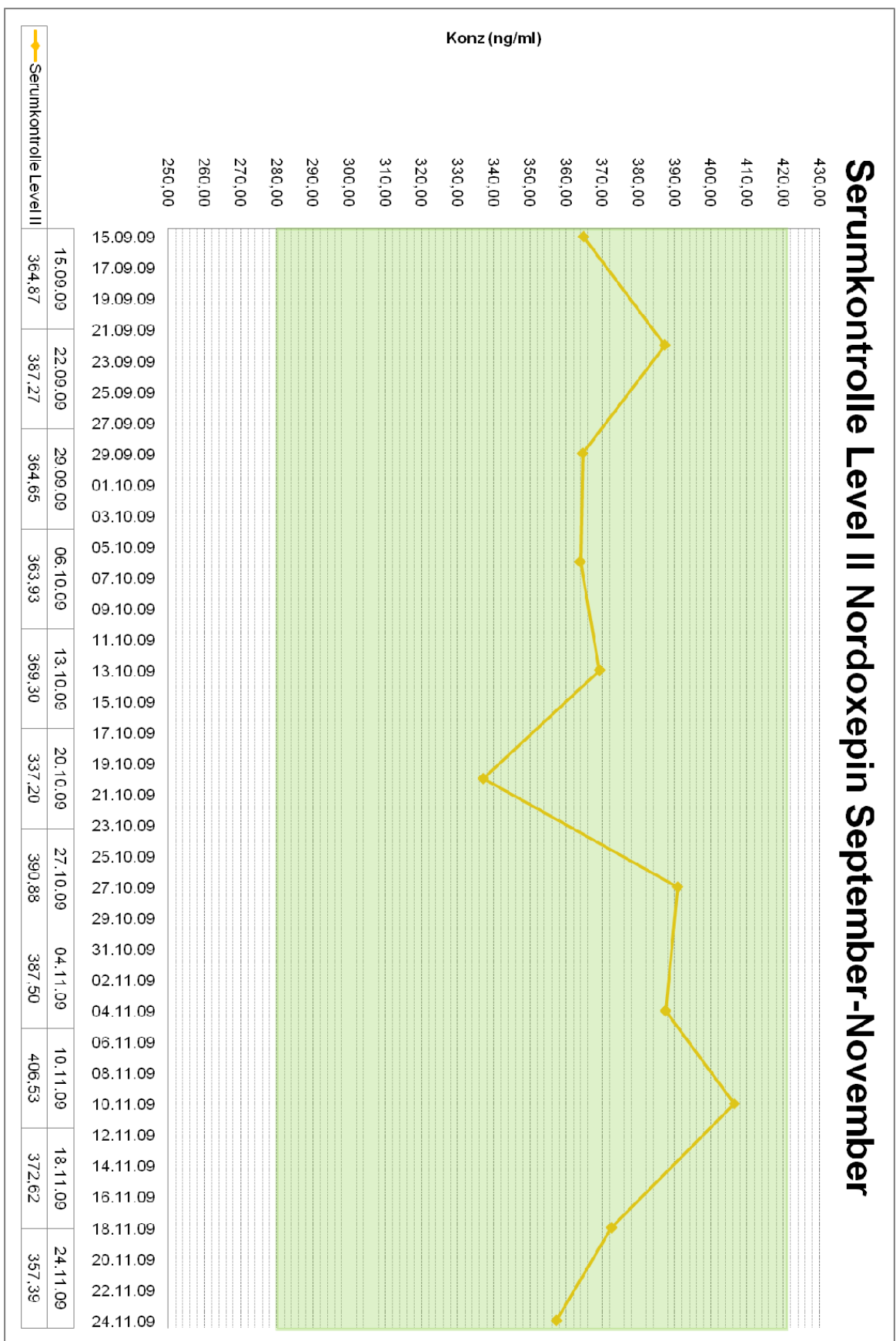


Abbildung 92: Serumkontrolle Level II Nordoxepin September-November (TCA)



Abbildung 93: Serumkontrolle Level II Nordoxepin Dezember-Februar (TCA)

3.4.13 Nortriptylin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 63,6 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 65 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 50,9 - 76,3 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 52 - 78 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	63,63	64,23	60,73	63,50
Standardabweichung	2,88	1,43	4,81	3,48
Variationskoeffizient	4,53%	2,23%	7,91%	5,48%
QUAMM	4,36%	2,35%	9,68%	5,60%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	13,60%	6,84%	23,13%	16,22%

Tabelle 25: Serumkontrolle Level I Nortriptylin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 335 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 330 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 268 - 401 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 264 - 396 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	339,14	331,89	340,38	332,21
Standardabweichung	7,83	6,91	13,10	18,94
Variationskoeffizient	2,31%	2,08%	3,85%	5,70%
QUAMM	2,56%	2,14%	4,94%	5,51%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	7,12%	6,26%	12,32%	17,23%

Tabelle 26: Serumkontrolle Level II Nortriptylin (TCA)

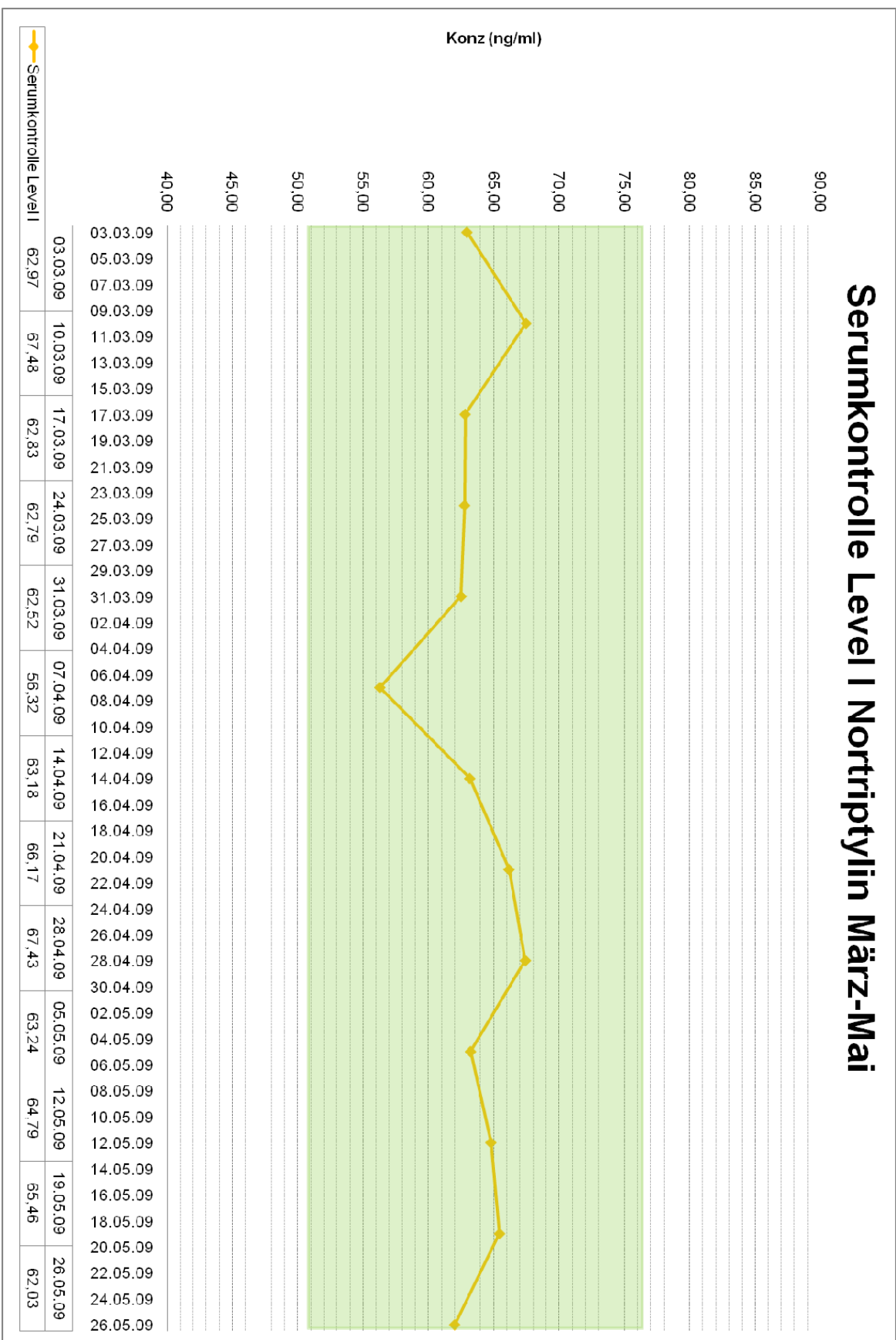


Abbildung 94: Serumkontrolle Level I Nortriptylin März-Mai (TCA)

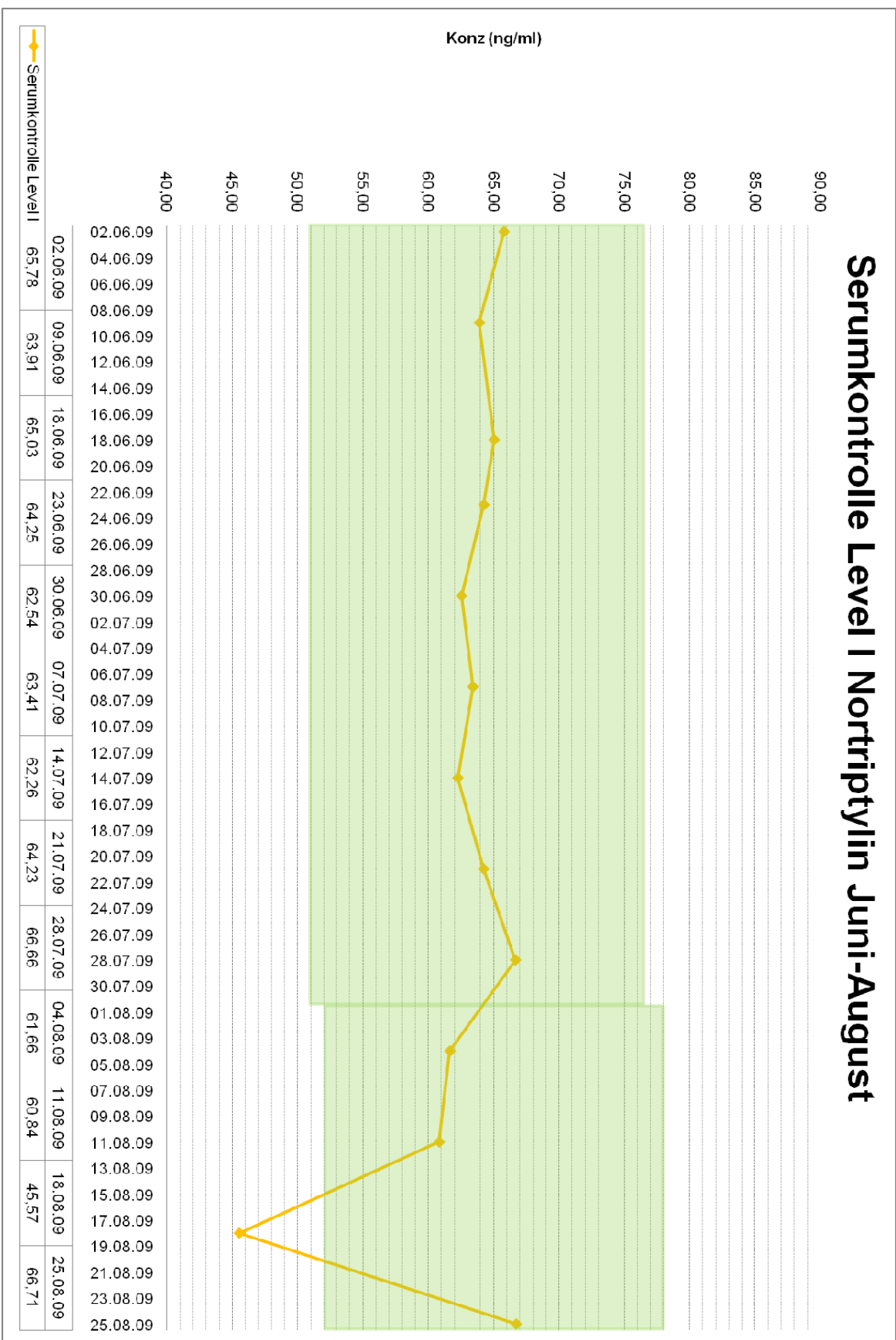


Abbildung 95: Serumkontrolle Level I Nortriptylin Juni-August (TCA)

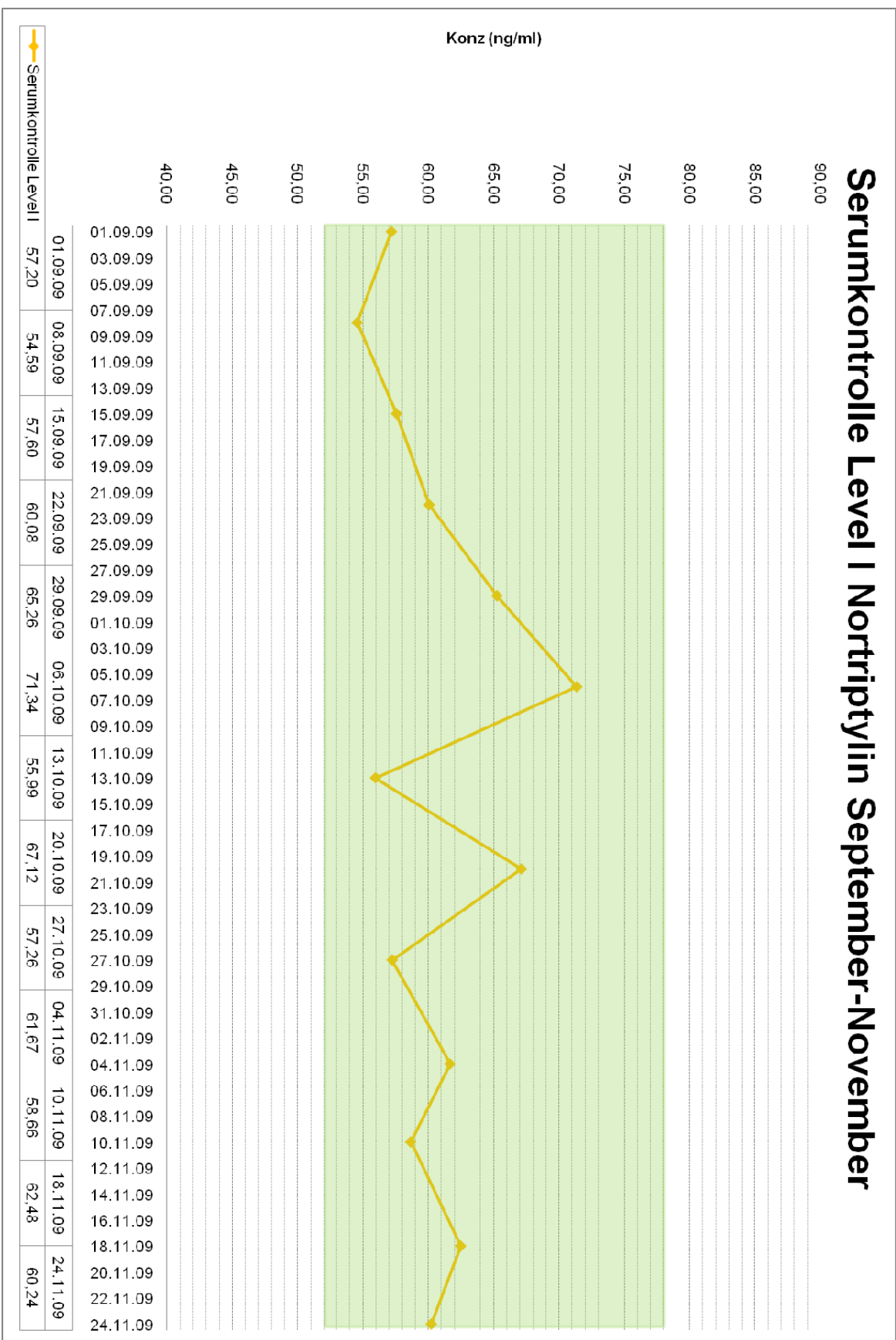


Abbildung 96: Serumkontrolle Level I Nortriptylin September-November (TCA)

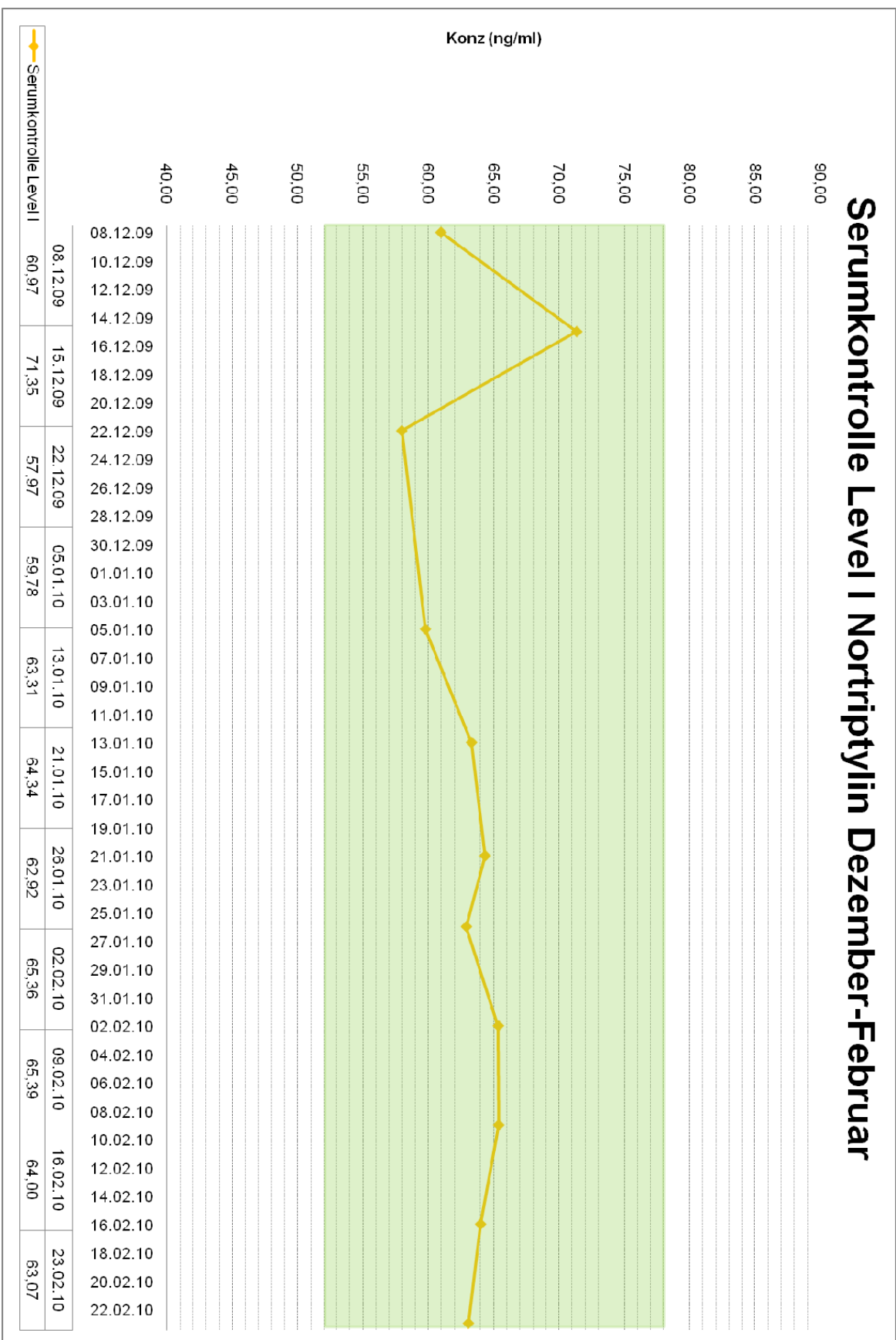


Abbildung 97: Serumkontrolle Level I Nortriptylin Dezember-Februar (TCA)

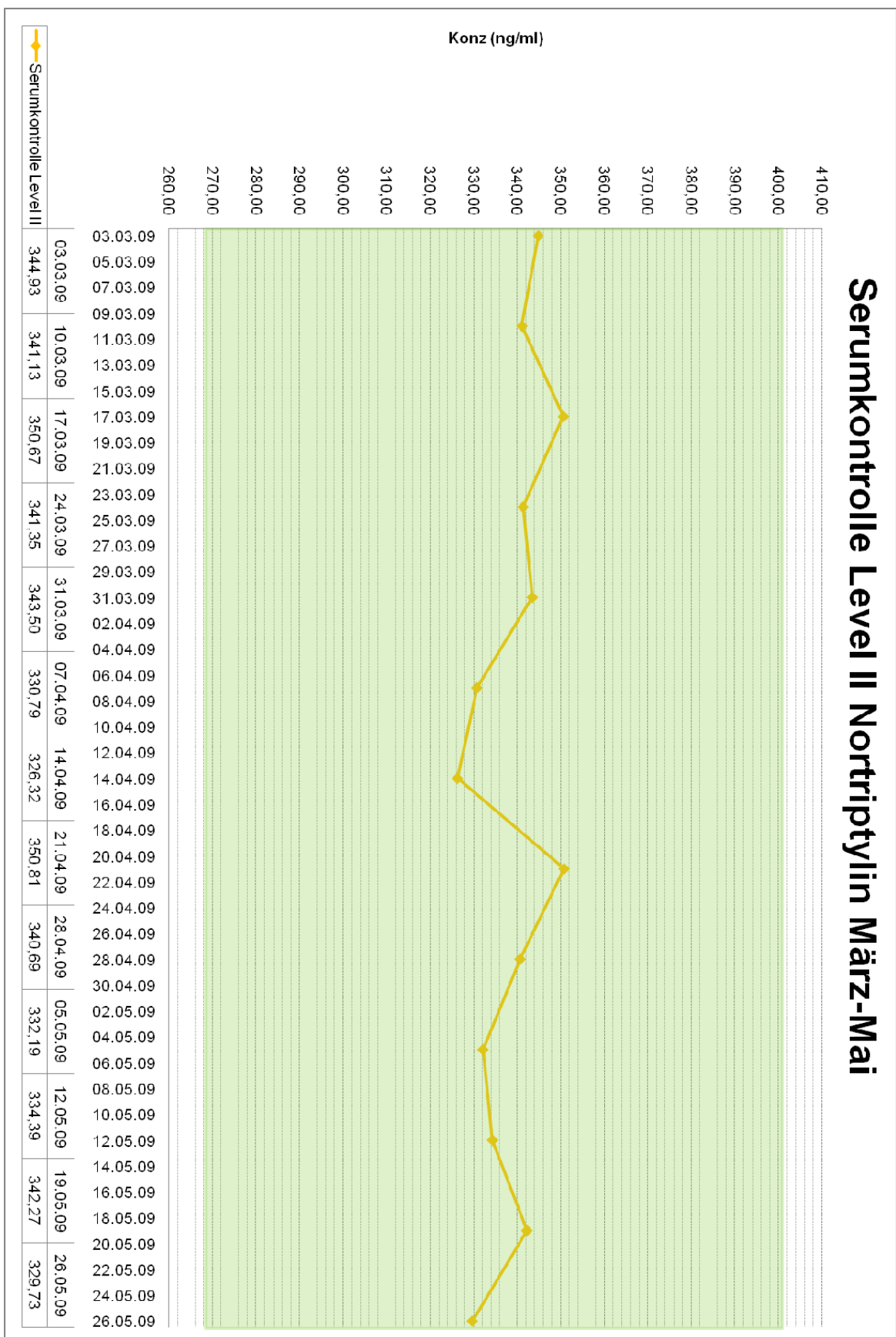


Abbildung 98: Serumkontrolle Level II Nortriptylin März-Mai (TCA)

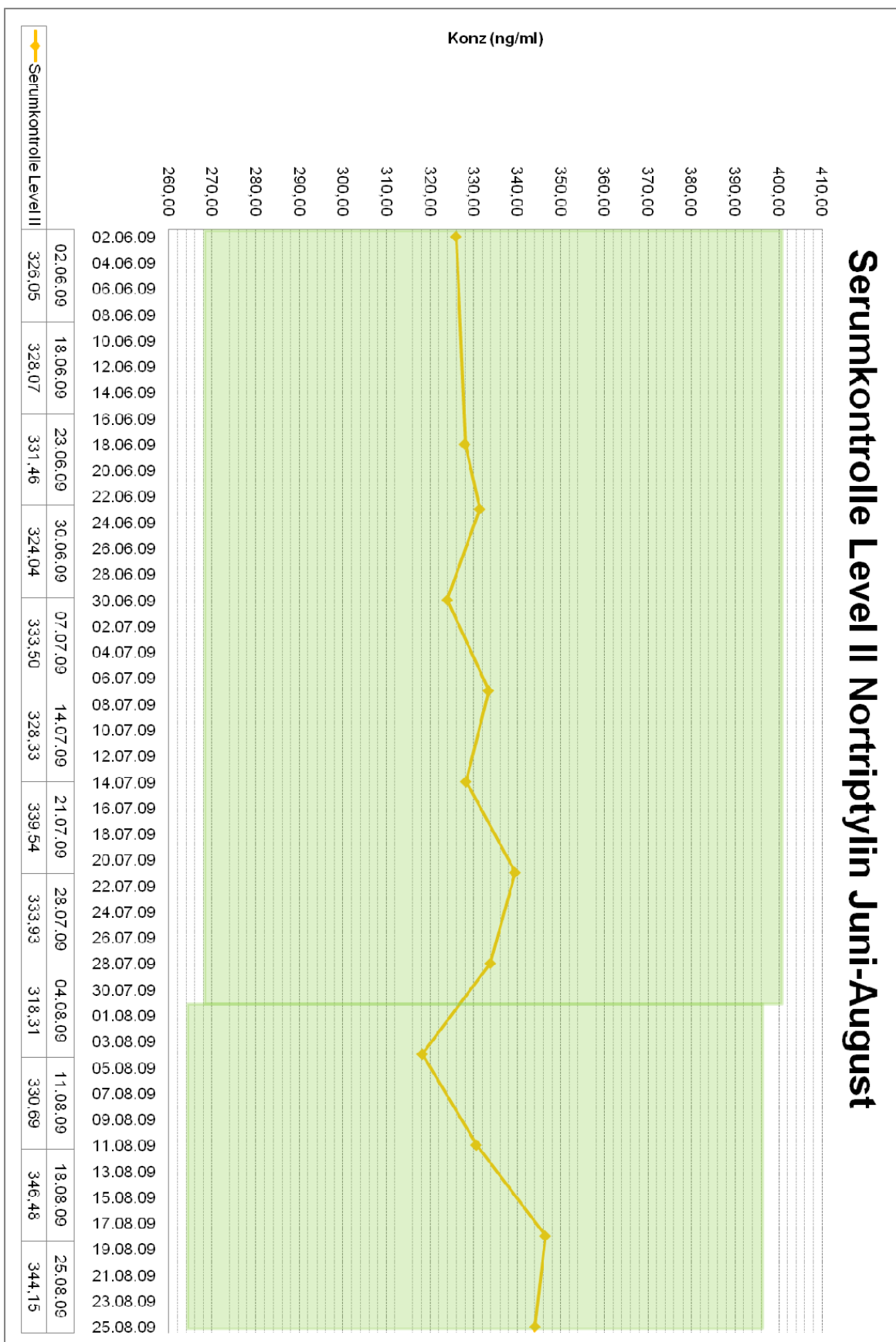


Abbildung 99: Serumkontrolle Level II Nortriptylin Juni-August (TCA)

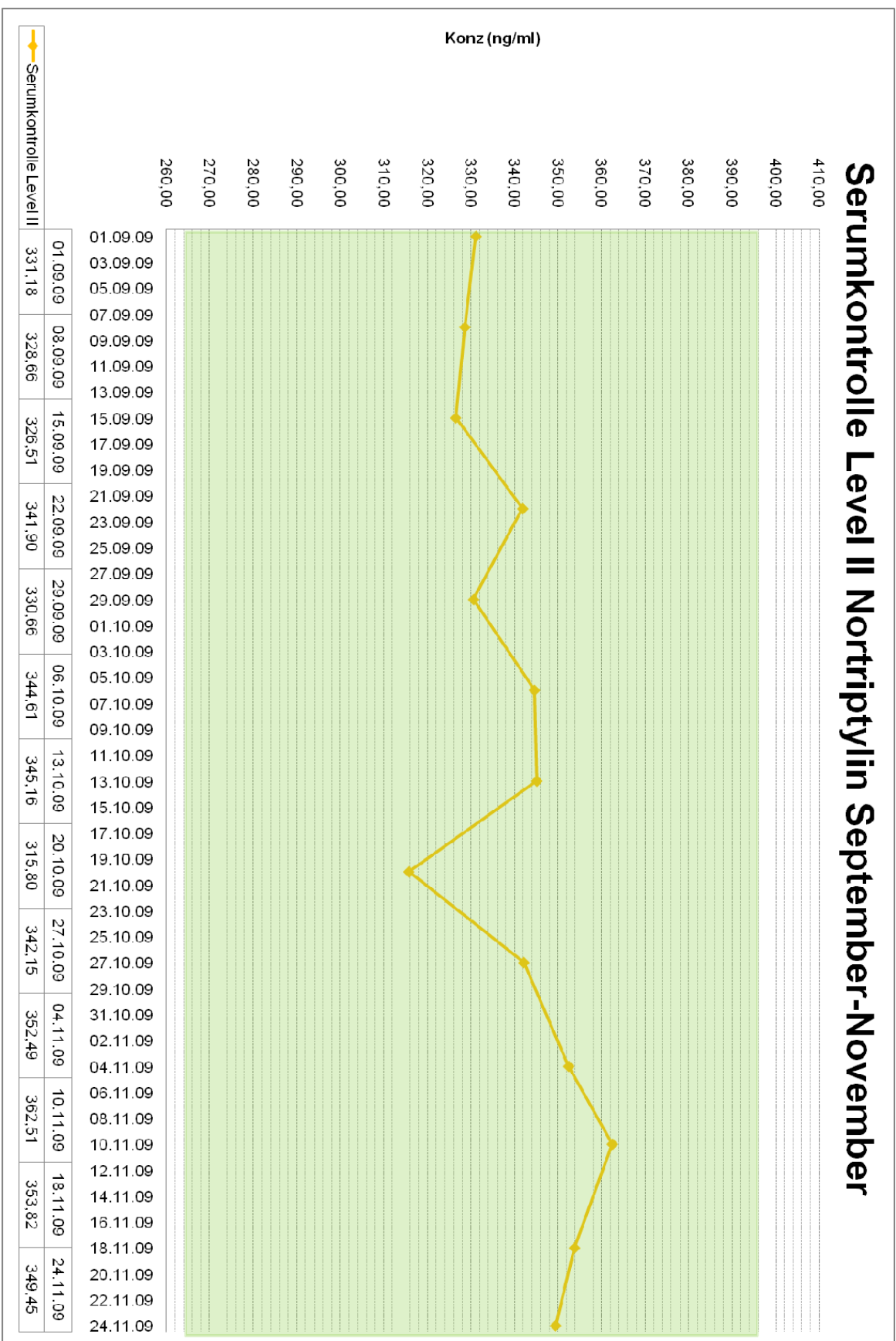


Abbildung 100: Serumkontrolle Level II Nortriptylin September-November (TCA)

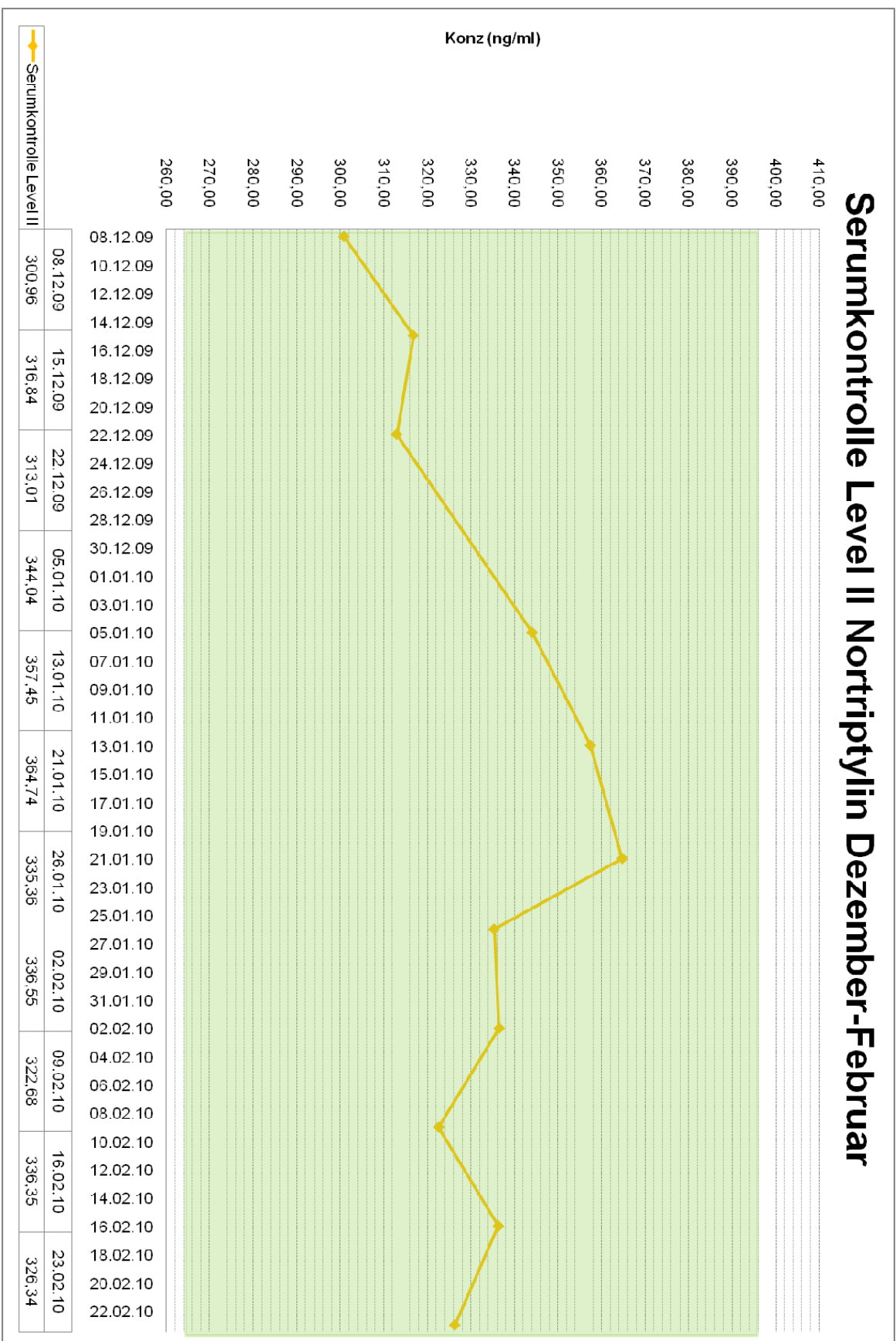


Abbildung 101: Serumkontrolle Level II Nortriptylin Dezember-Februar (TCA)

3.4.14 Trimipramin (TCA-Verfahren)

Anmerkung: durch eine Chargenumstellung im August 2009 beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinterne Fehlergrenze des Zeitraums Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli.

Serumkontrolle Level I:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 52,9 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 52 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 42,3 - 63,5 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 41,6 - 62,4 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	56,79	57,01	54,37	56,85
Standardabweichung	3,38	2,98	7,31	6,00
Variationskoeffizient	5,96%	5,23%	13,44%	10,55%
QUAMM	9,58%	9,42%	14,25%	14,41%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	20,55%	18,61%	42,41%	35,83%

Tabelle 27: Serumkontrolle Level I Trimipramin (TCA)

Serumkontrolle Level II:

Zielwert (Sollwert): März 2009 bis Juli 2009 283 ng/ml
August 2009 bis Februar 2010 281 ng/ml
Intervall Hersteller: März 2009 bis Juli 2009 226 - 339 ng/ml (~20%)
August 2009 bis Februar 2010 225 - 337 ng/ml (~20%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	303,38	297,82	306,47	314,55
Standardabweichung	18,02	14,58	17,26	31,76
Variationskoeffizient	5,94%	4,90%	5,63%	10,10%
QUAMM	9,45%	7,12%	10,81%	16,09%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	20,42%	16,32%	20,54%	35,95%

Tabelle 28: Serumkontrolle Level II Trimipramin (TCA)

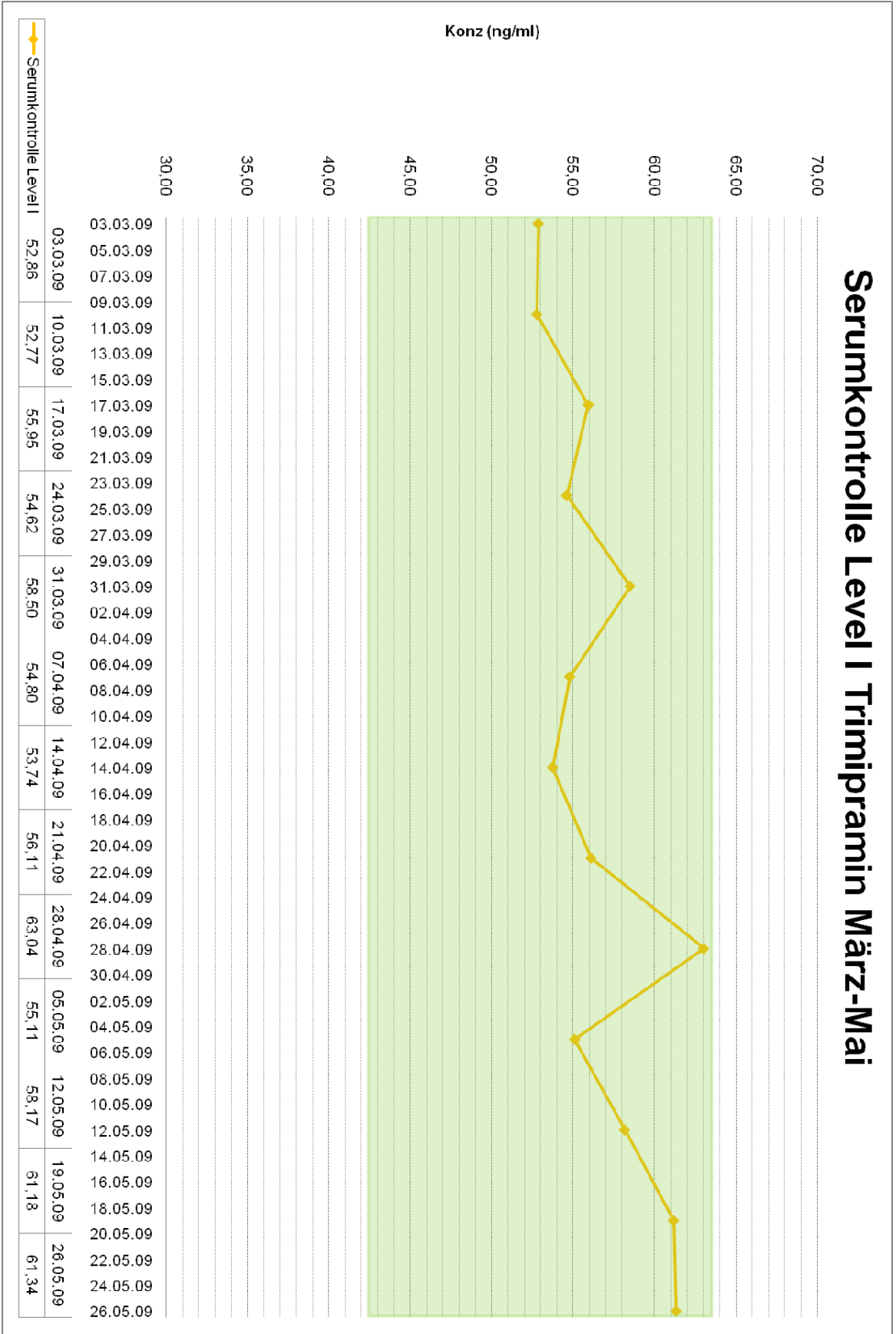


Abbildung 102: Serumkontrolle Level I Trimipramin März-Mai (TCA)

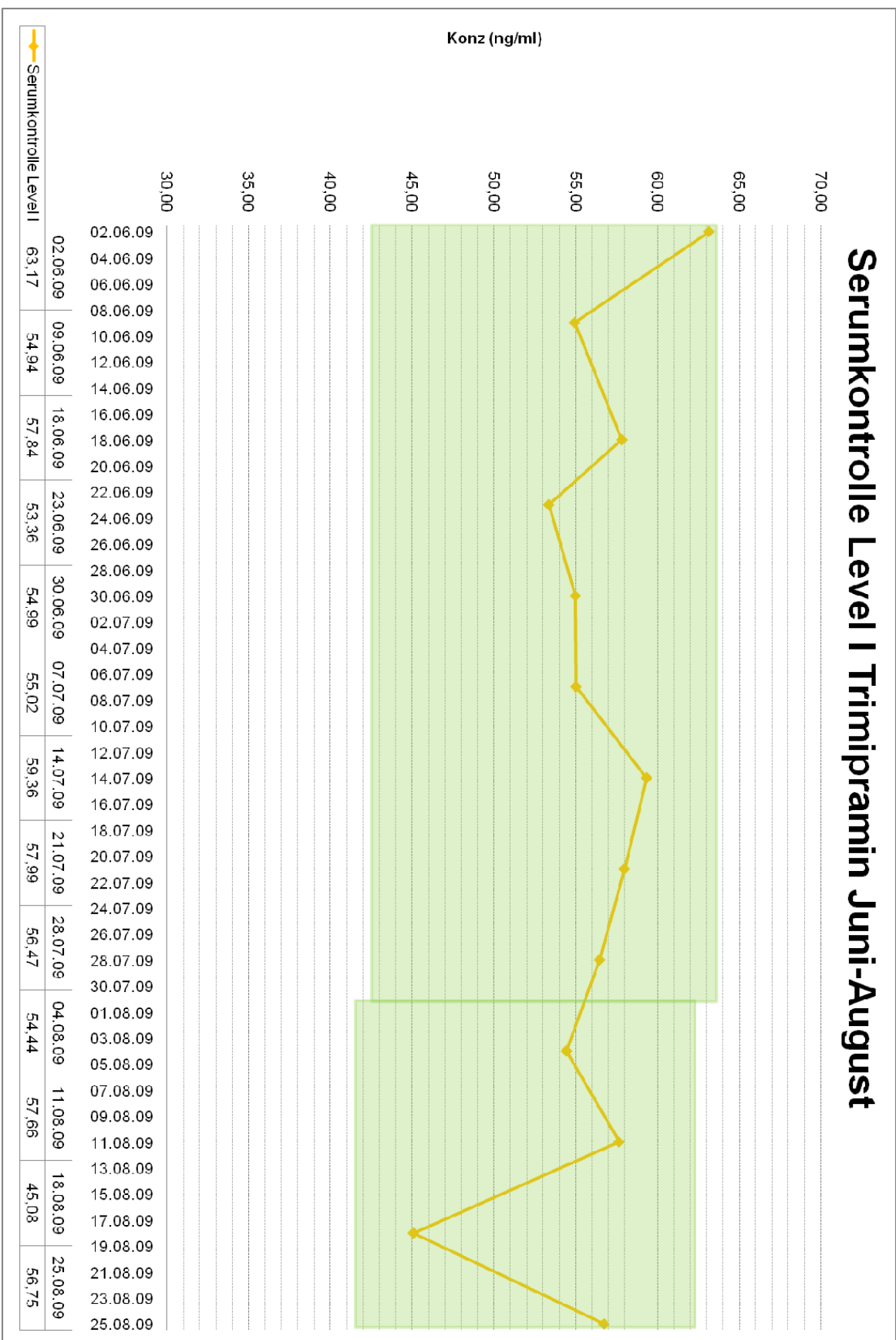


Abbildung 103: Serumkontrolle Level I Trimipramin Juni-August (TCA)

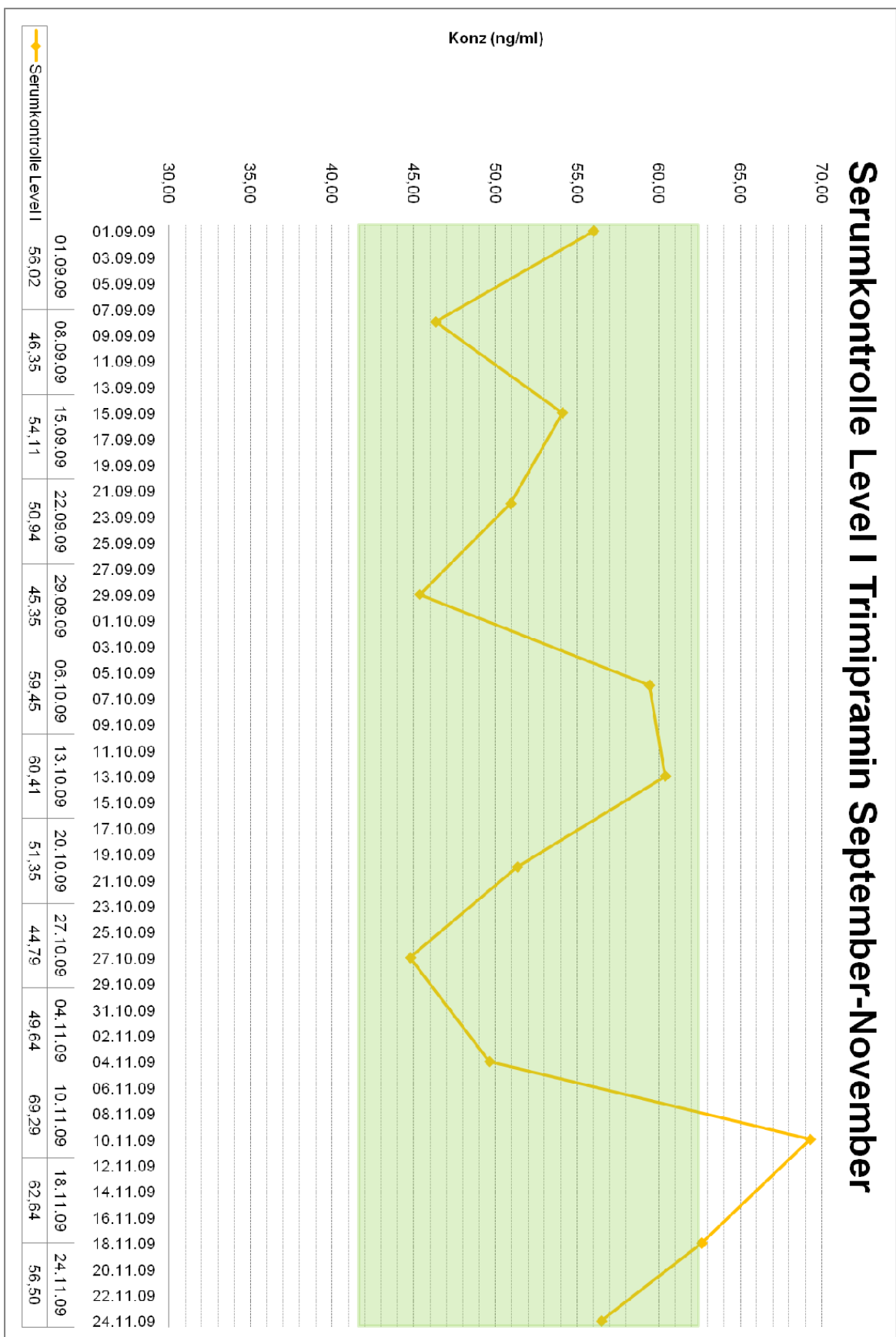


Abbildung 104: Serumkontrolle Level I Trimipramin September-November (TCA)

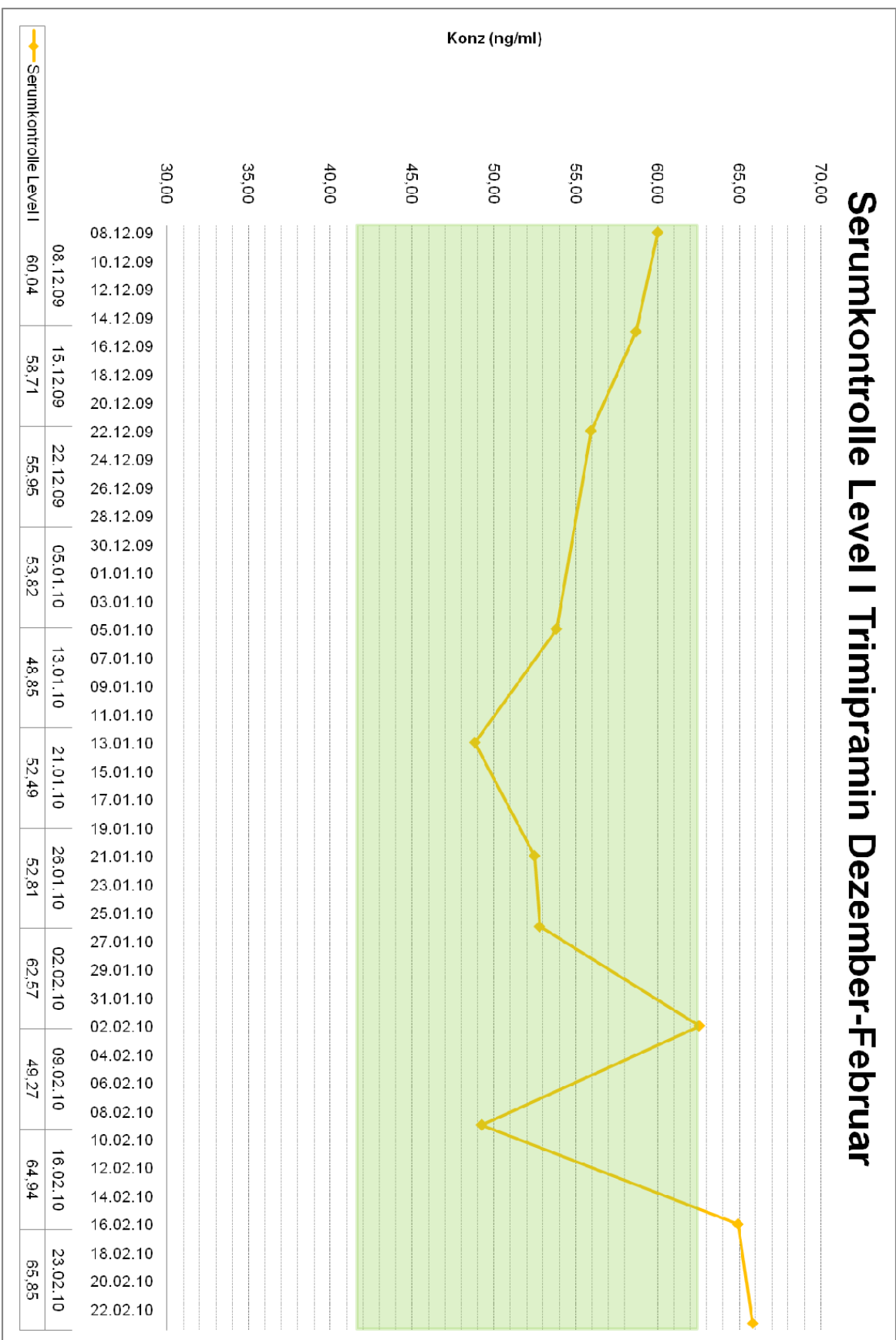


Abbildung 105: Serumkontrolle Level I Trimipramin Dezember-Februar (TCA)

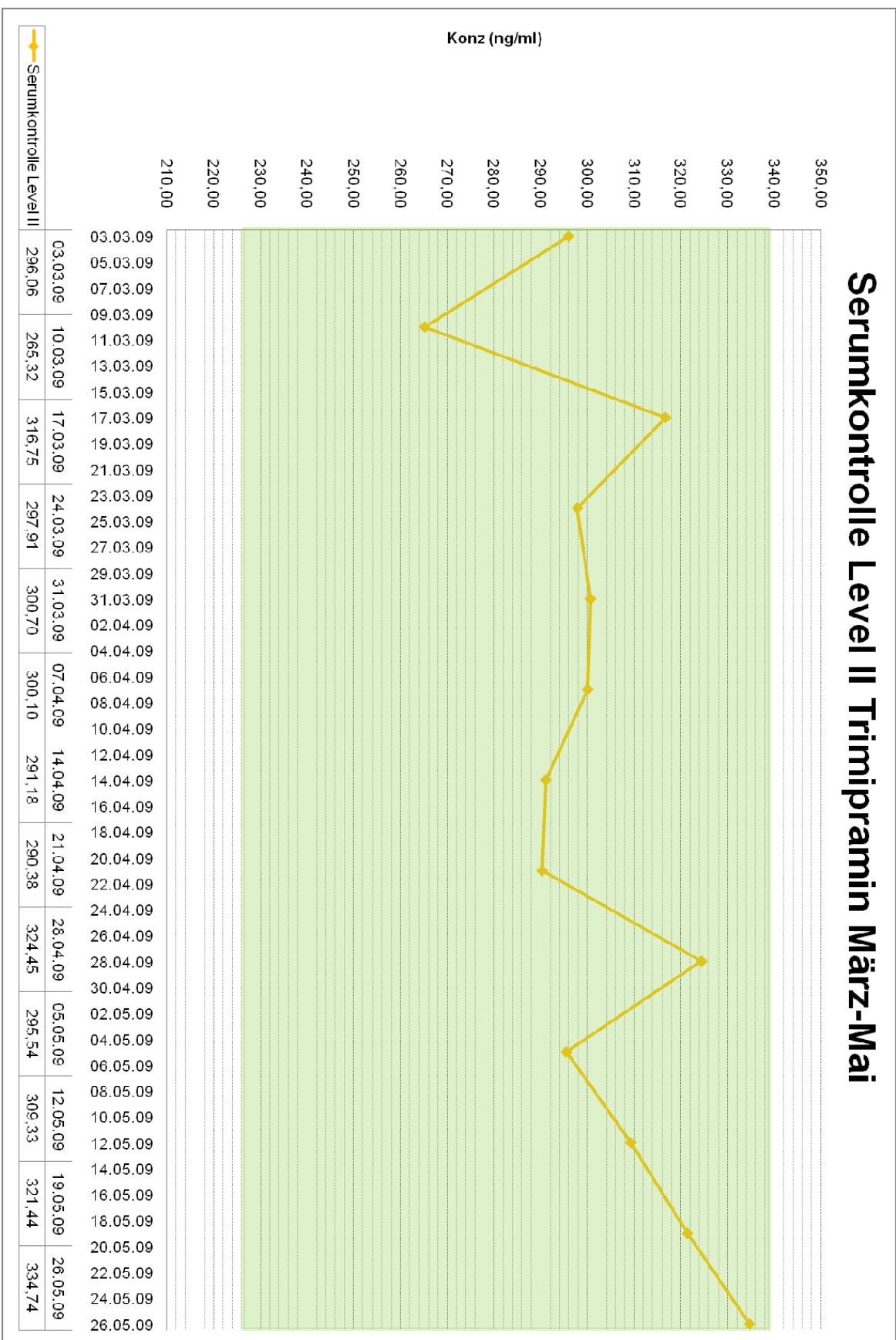


Abbildung 106: Serumkontrolle Level II Trimipramin März-Mai (TCA)

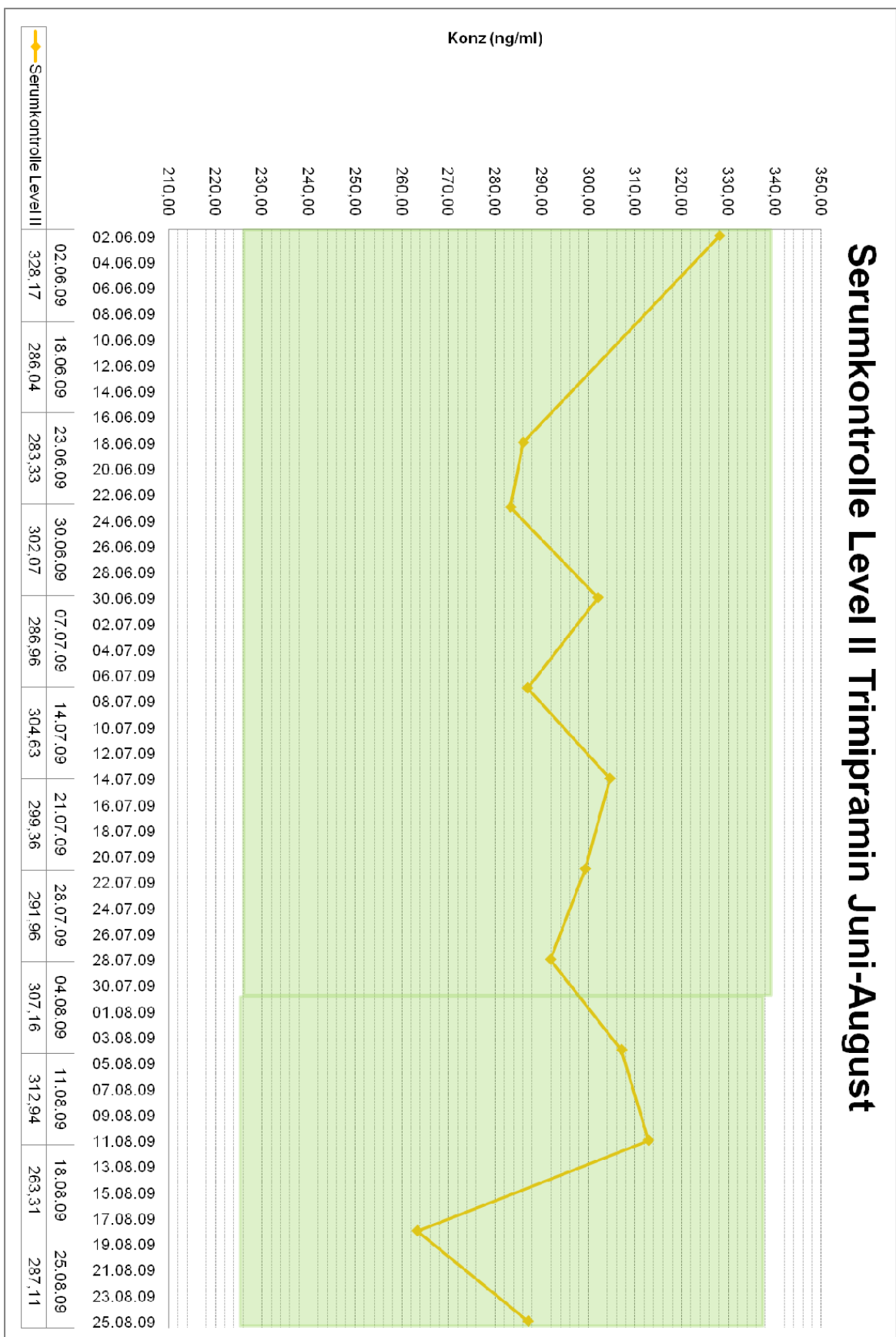


Abbildung 107: Serumkontrolle Level II Trimipramin Juni-August (TCA)

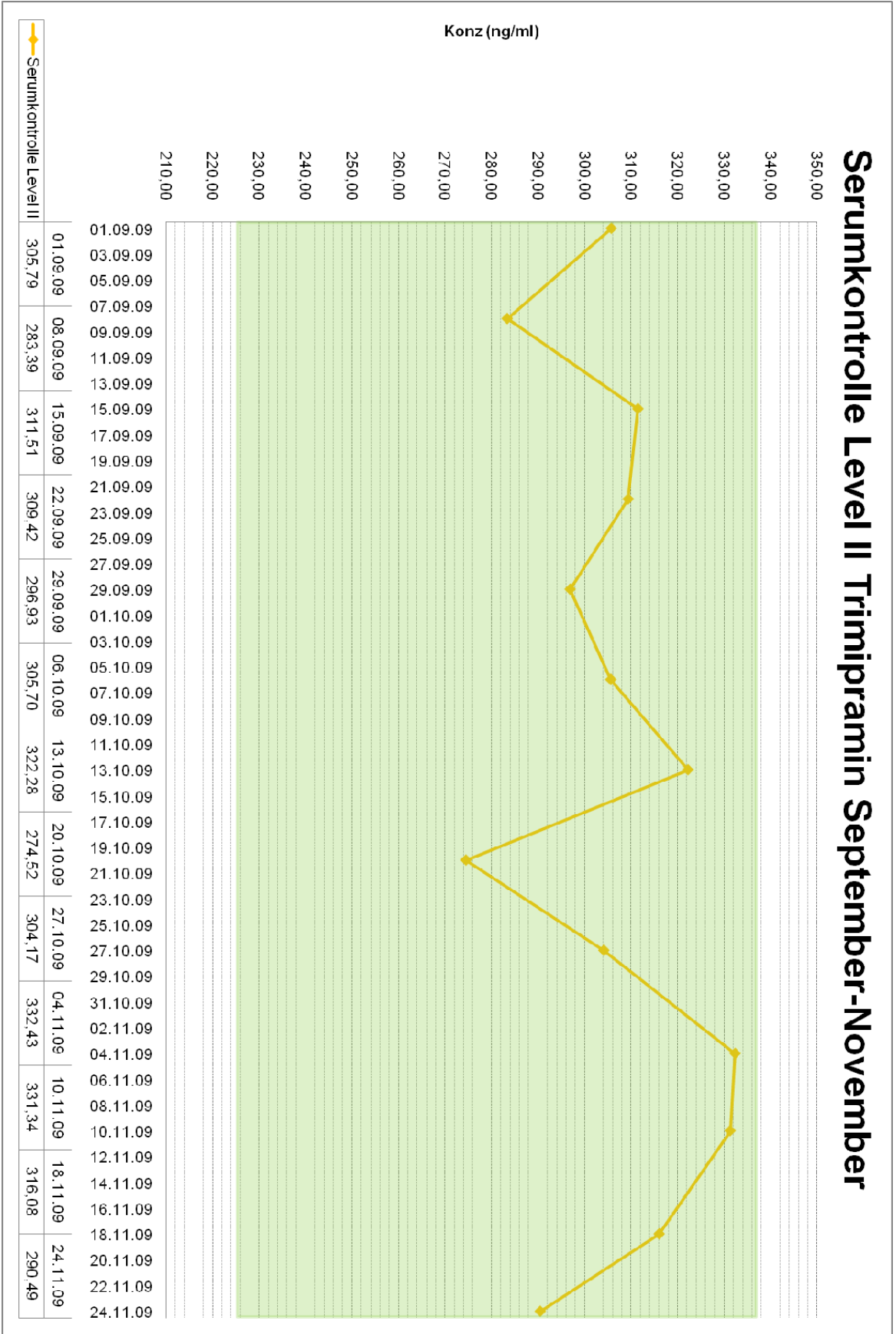


Abbildung 108: Serumkontrolle Level II Trimipramin September-November (TCA)

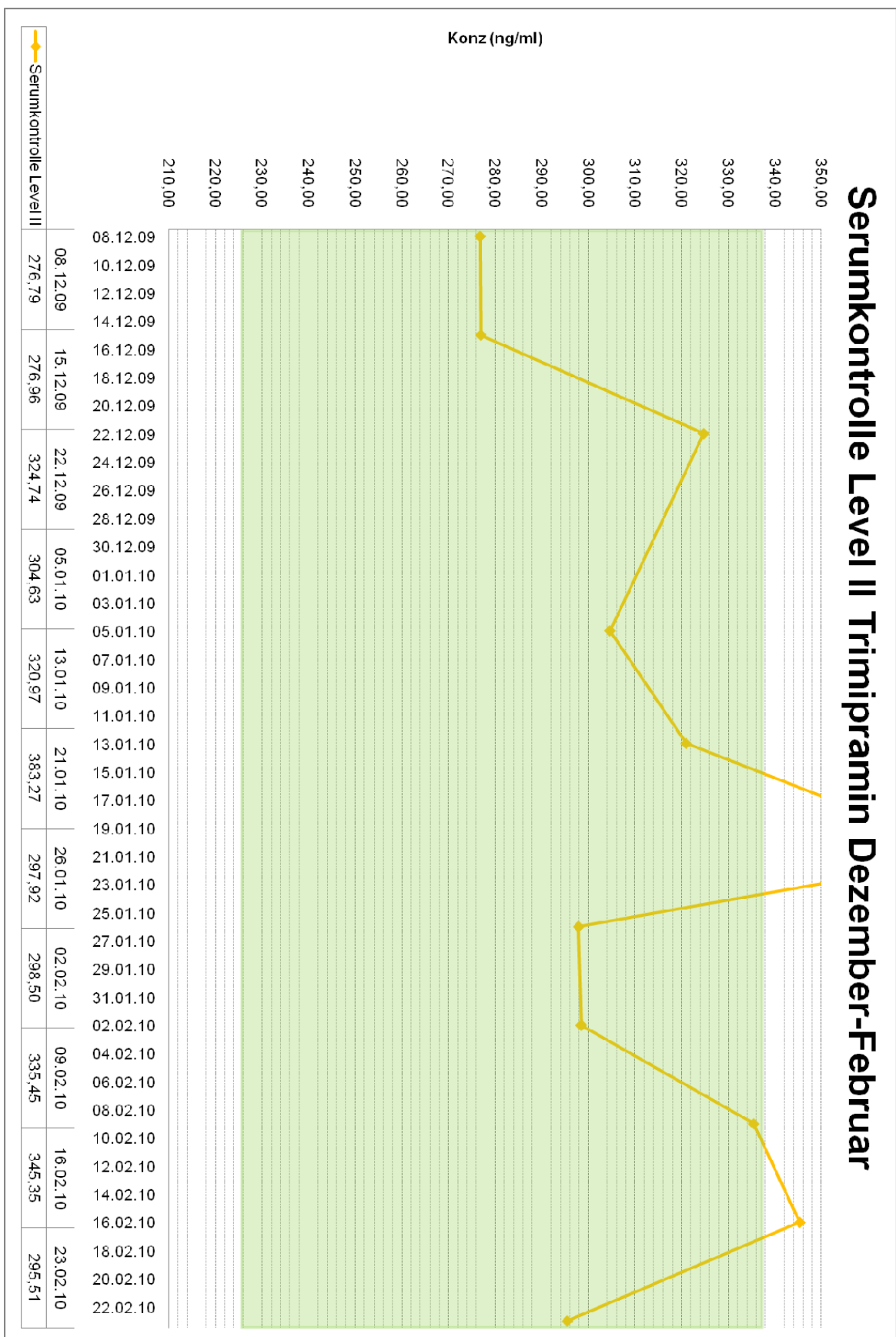


Abbildung 109: Serumkontrolle Level II Trimipramin Dezember-Februar (TCA)

3.4.15 Venlafaxin (TDM 1a-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 80 ng/ml

Intervall Hersteller: 68 - 92 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	68,47	70,48	75,02	77,57
Standardabweichung	5,26	7,57	13,35	13,14
Variationskoeffizient	7,68%	10,74%	17,79%	16,94%
QUAMM	15,74%	30,37%	17,20%	41,88%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	29,98%	43,54%	55,63%	57,99%

Tabelle 29: Kontrolle Level 1 Venlafaxin (TDM 1a)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 440 ng/ml

Intervall Hersteller: 374 - 506 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	414,89	411,67	425,43	435,15
Standardabweichung	33,27	36,55	38,91	49,00
Variationskoeffizient	8,02%	8,88%	9,15%	11,26%
QUAMM	9,24%	38,97%	9,12%	10,76%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	22,94%	23,13%	25,51%	31,39%

Tabelle 30: Kontrolle Level 2 Venlafaxin (TDM 1a)

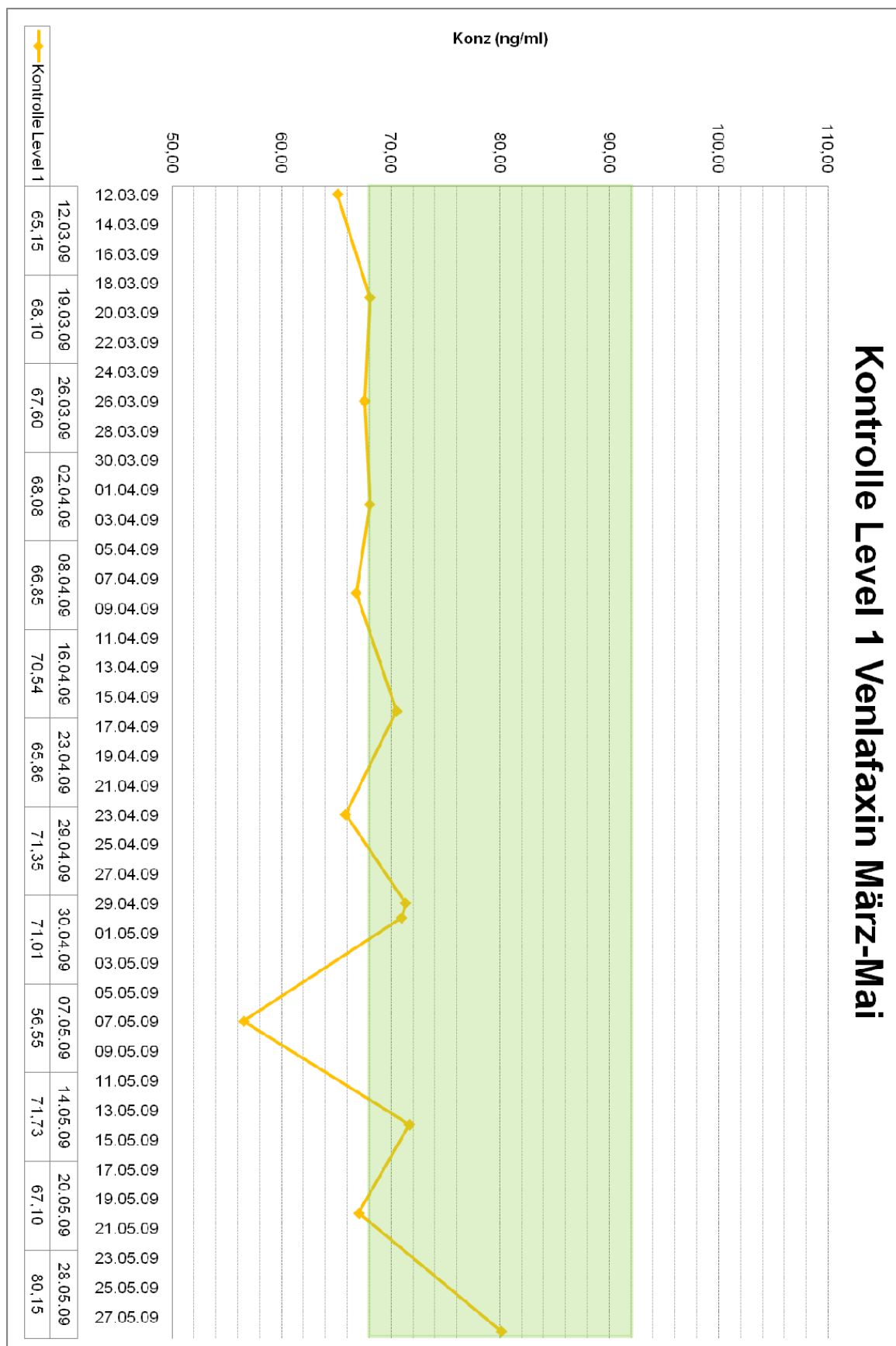


Abbildung 110: Kontrolle Level 1 Venlafaxin März-Mai (TDM 1a)

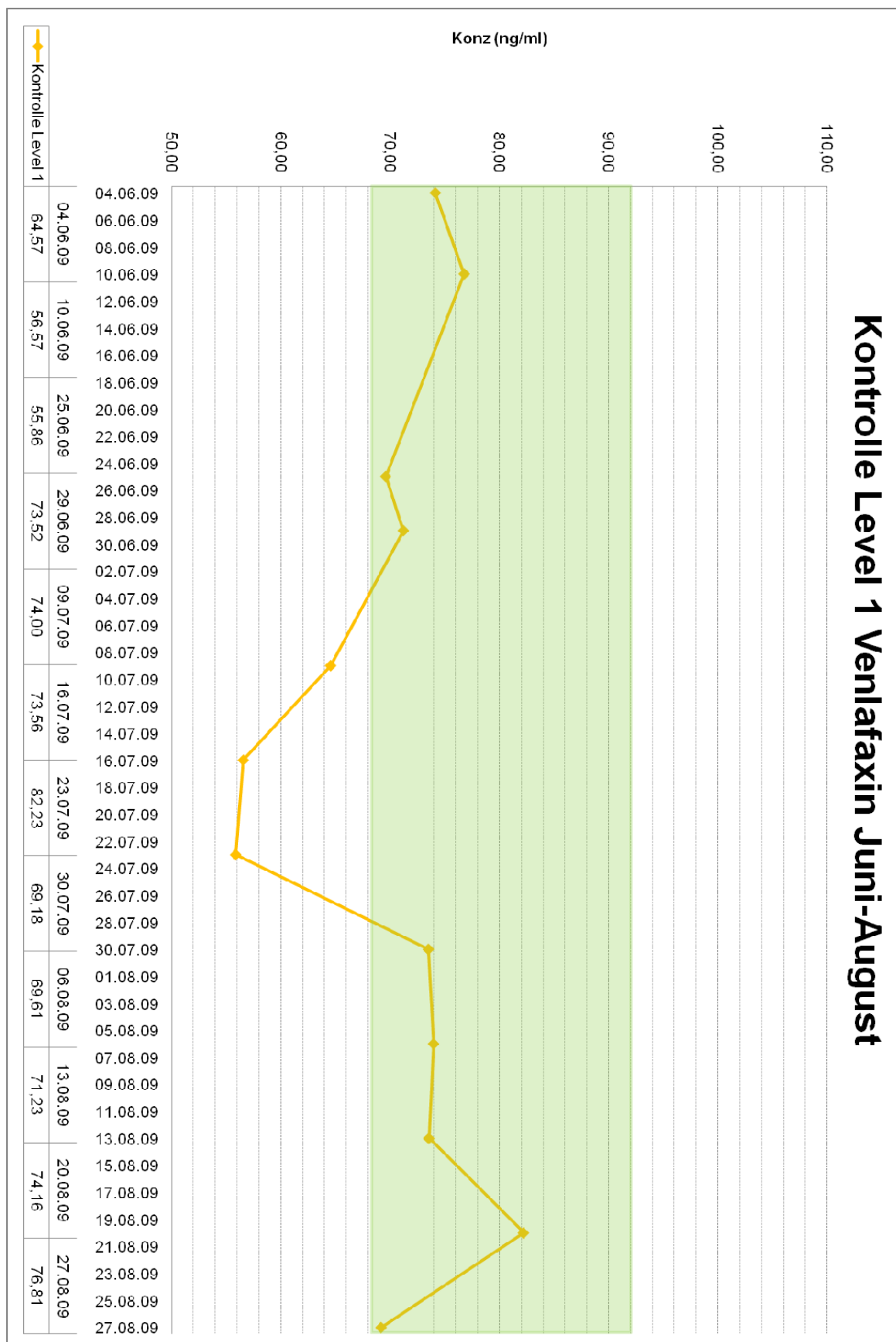


Abbildung 111: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Juni-August (TDM 1a)

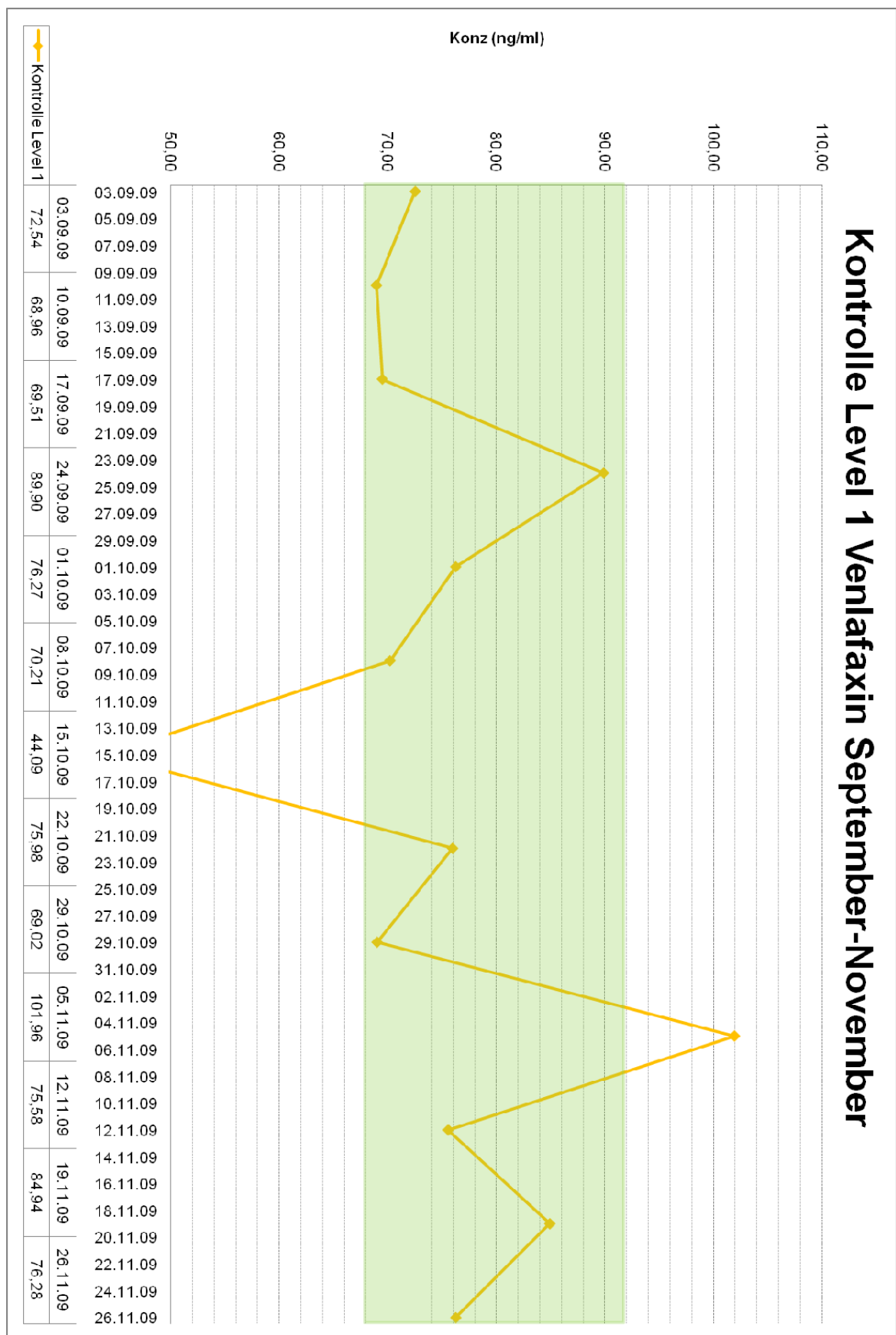


Abbildung 112: Kontrolle Level 1 Venlafaxin September-November (TDM 1a)

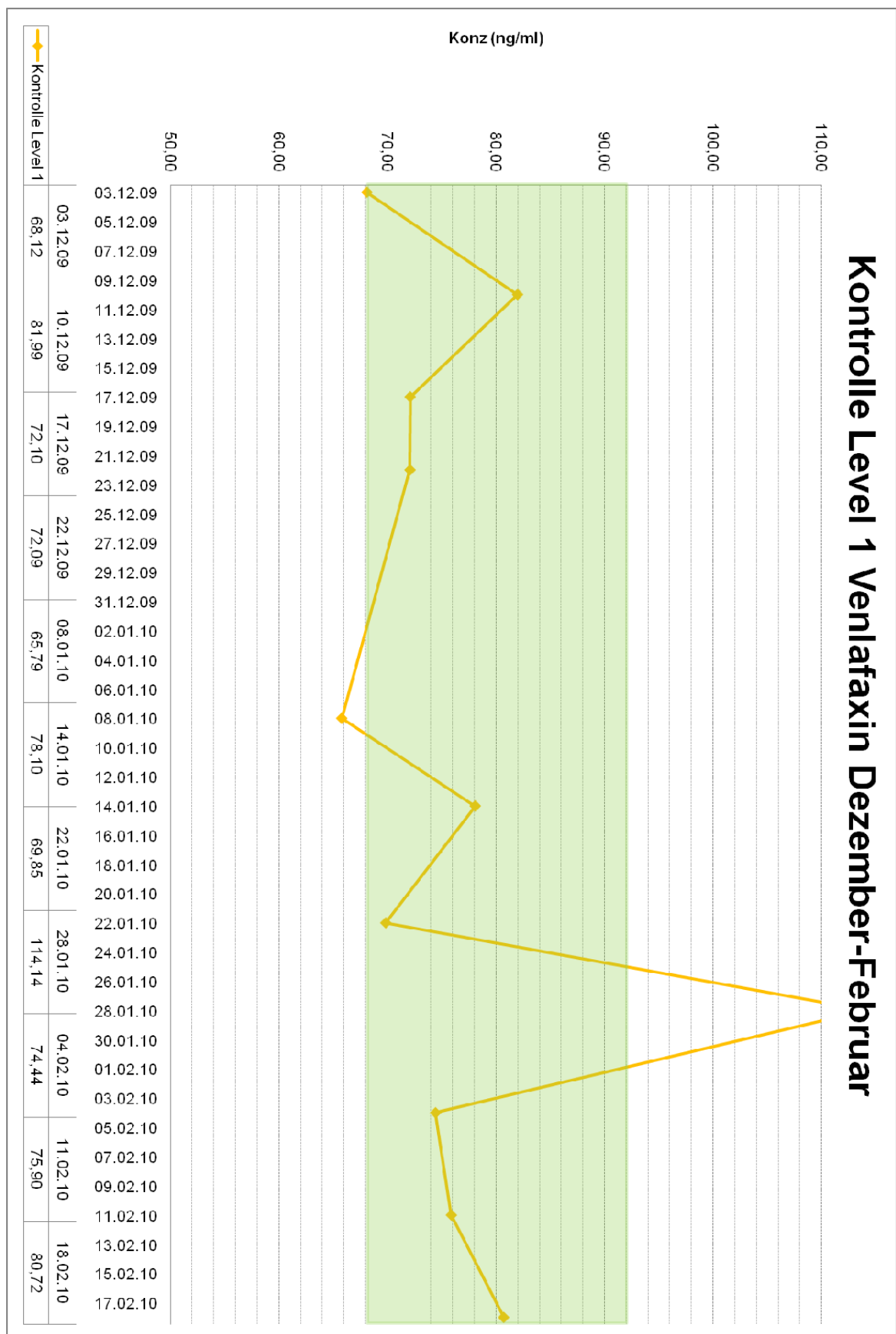


Abbildung 113: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 1a)

Kontrolle Level 2 Venlafaxin März-Mai

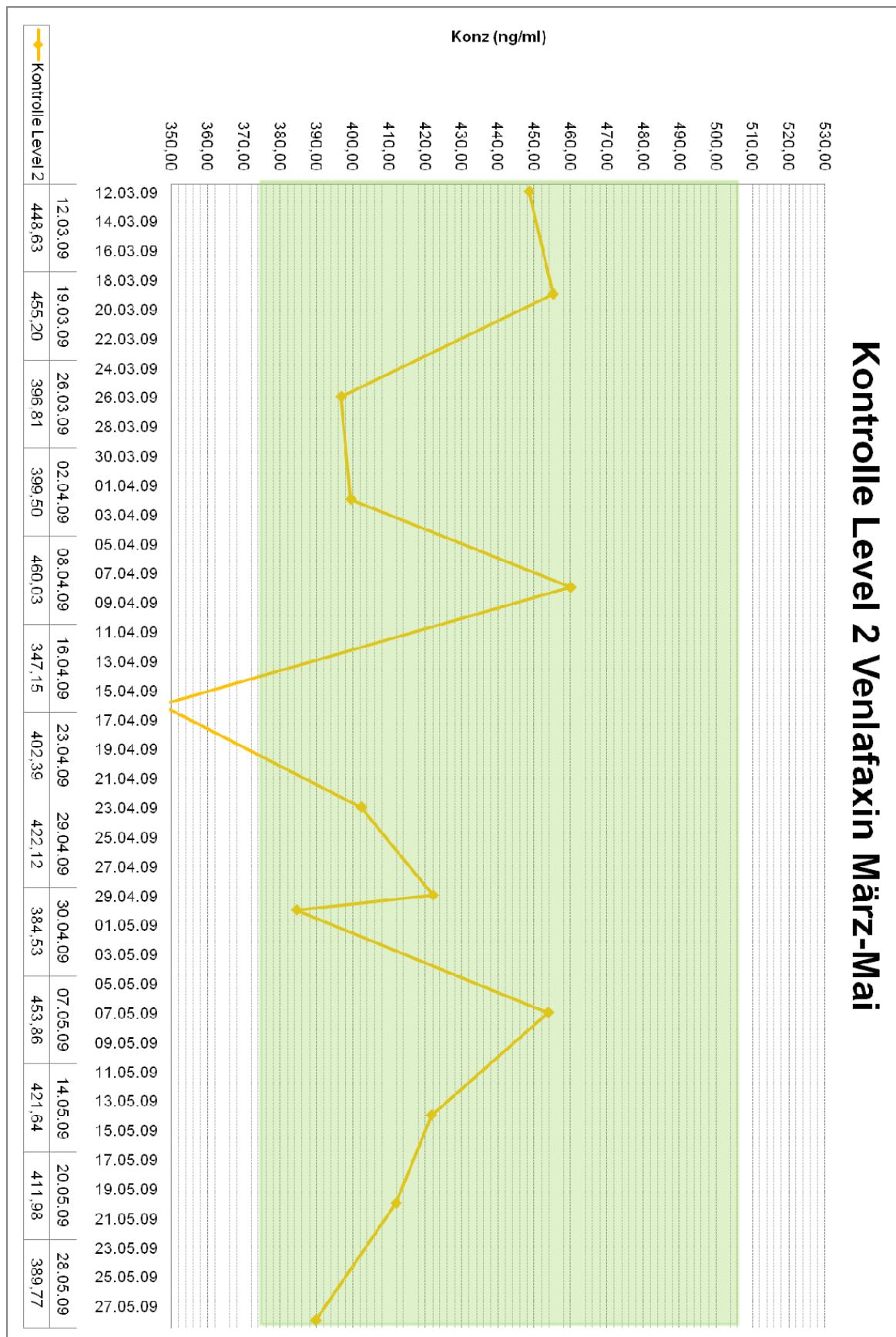


Abbildung 114: Kontrolle Level 2 Venlafaxin März-Mai (TDM 1a)

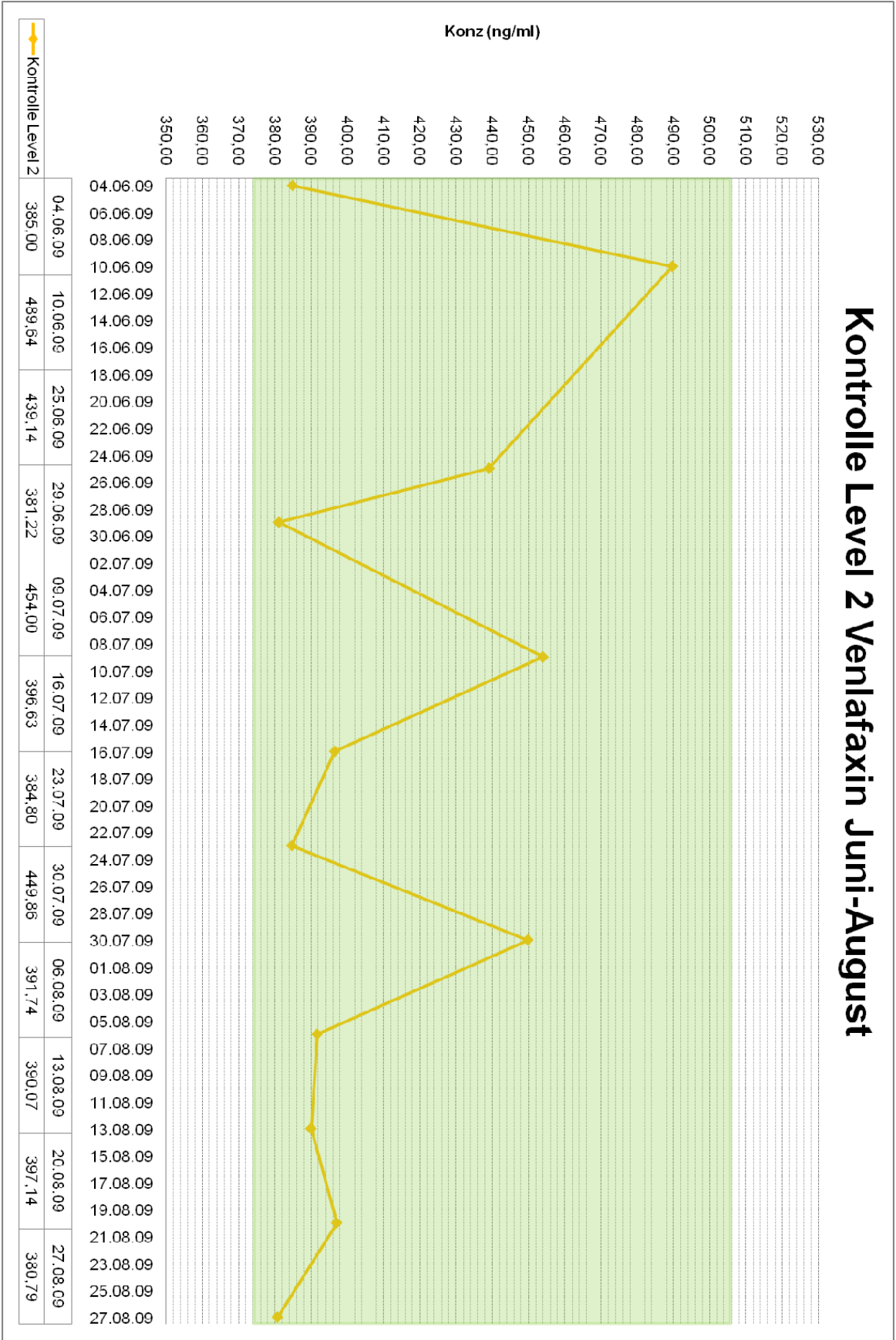


Abbildung 115: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Juni-August (TDM 1a)

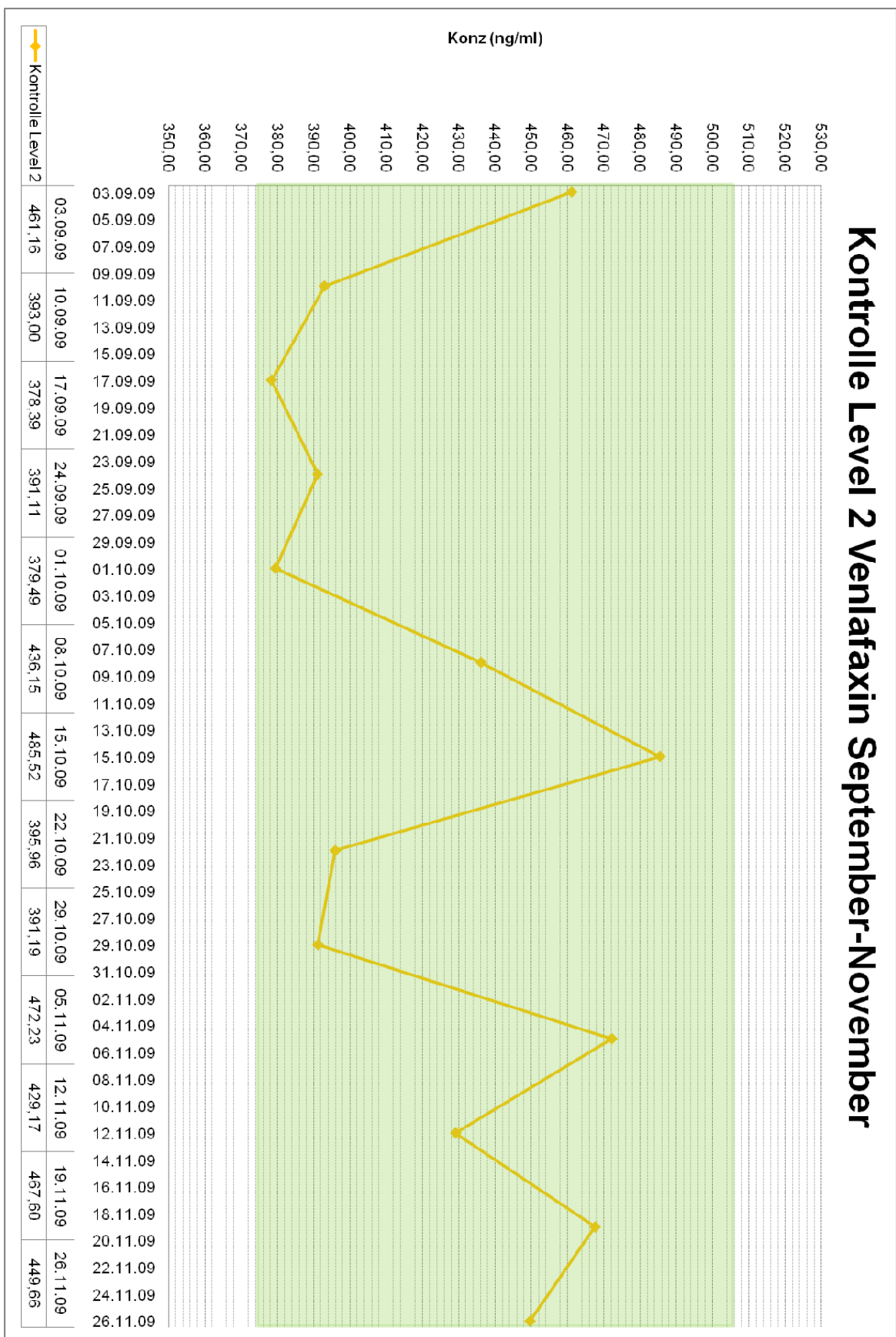


Abbildung 116: Kontrolle Level 2 Venlafaxin September-November (TDM 1a)

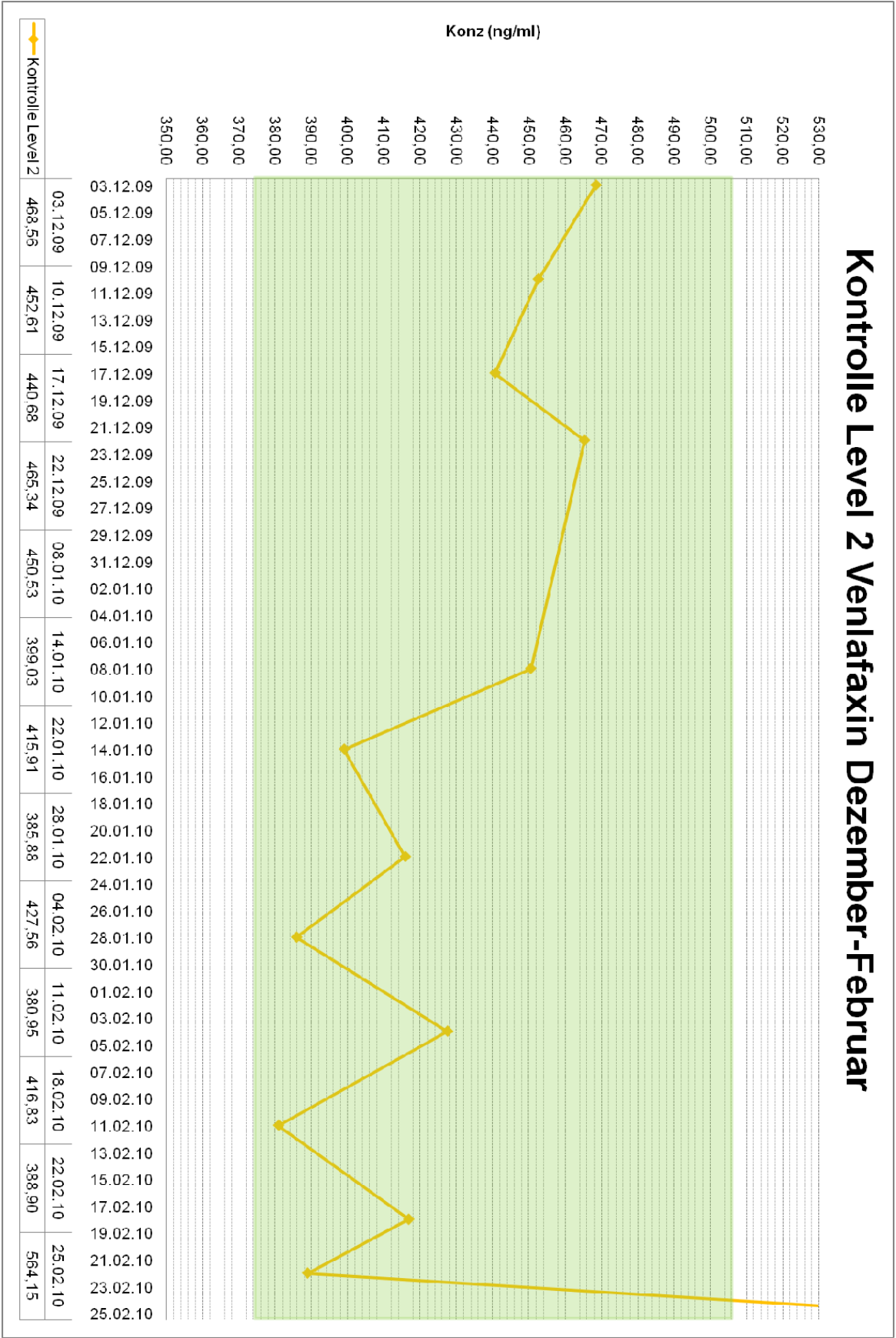


Abbildung 117: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 1a)

3.4.16 Venlafaxin (TDM 2-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 80 ng/ml

Intervall Hersteller: 68 - 92 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	84,94	81,47	79,06	90,37
Standardabweichung	3,84	4,83	7,70	23,45
Variationskoeffizient	4,52%	5,93%	9,74%	25,95%
QUAMM	7,68%	6,08%	9,32%	30,81%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	15,67%	18,20%	28,90%	88,88%

Tabelle 31: Kontrolle Level 1 Venlafaxin (TDM 2)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 440 ng/ml

Intervall Hersteller: 374 - 506 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	410,21	402,69	403,38	428,22
Standardabweichung	8,74	6,55	16,39	16,65
Variationskoeffizient	2,13%	1,63%	4,06%	3,89%
QUAMM	7,03%	8,60%	9,06%	4,49%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	9,02%	9,58%	13,93%	11,66%

Tabelle 32: Kontrolle Level 2 Venlafaxin (TDM 2)

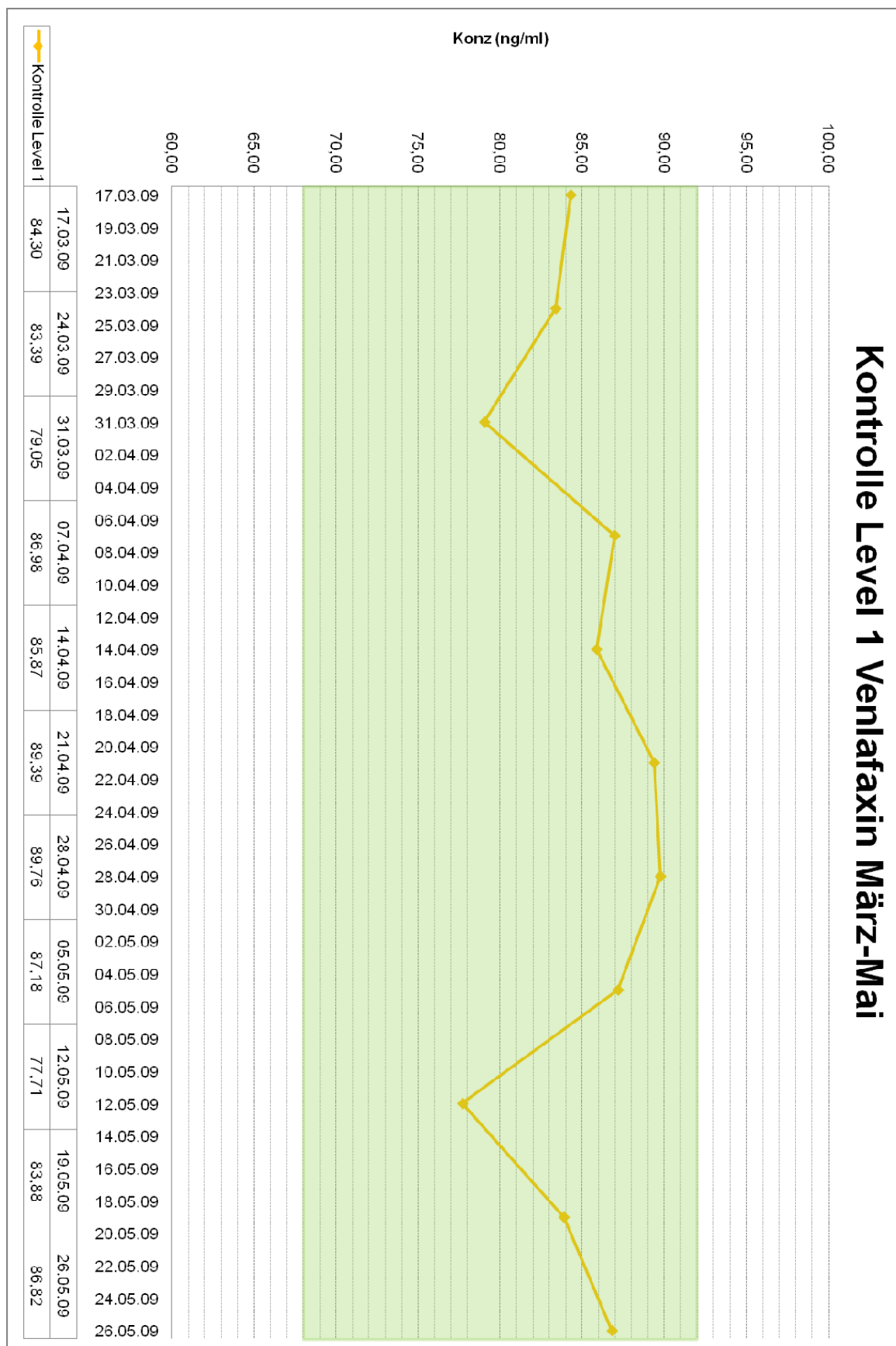


Abbildung 118: Kontrolle Level 1 Venlafaxin März-Mai (TDM 2)

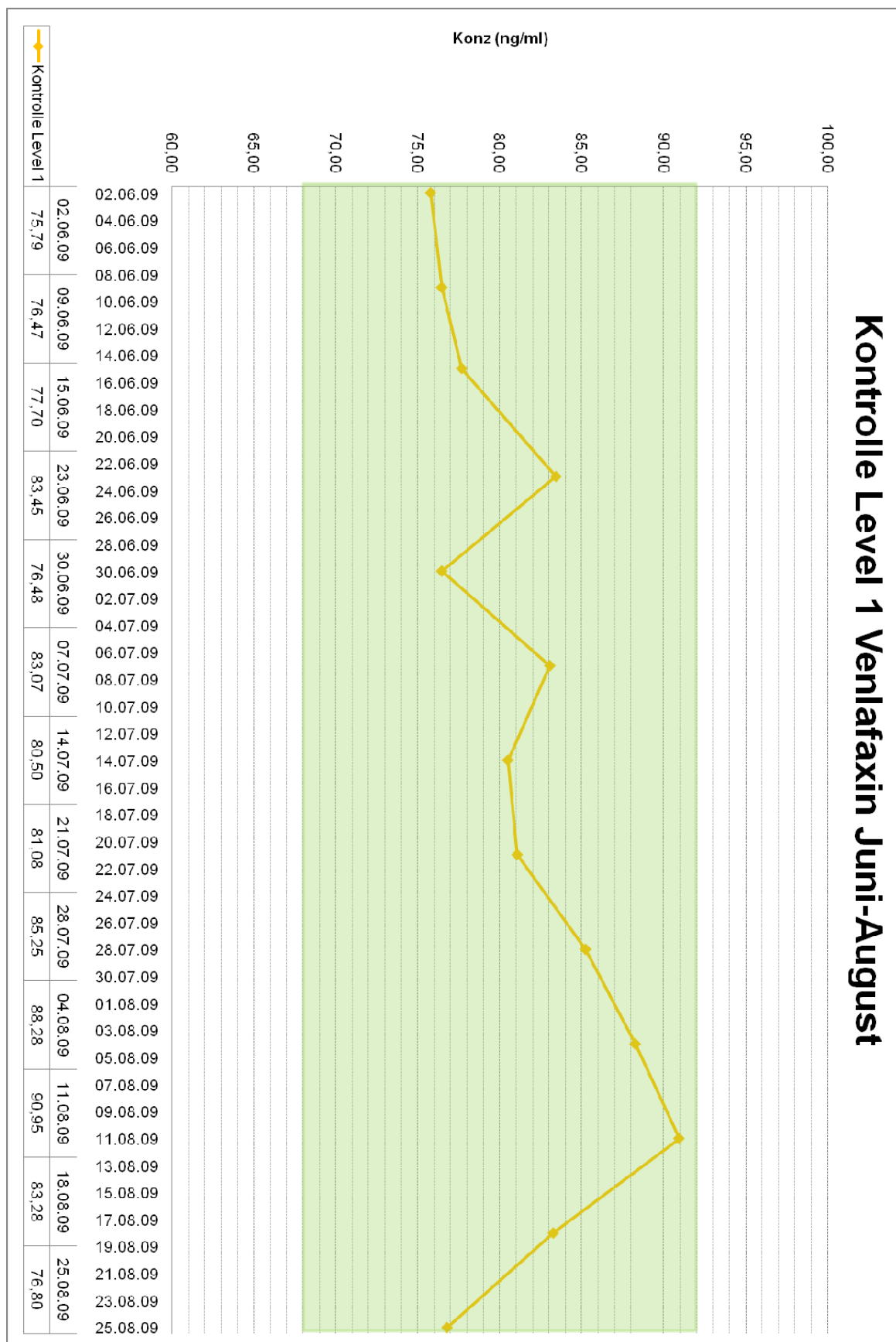


Abbildung 119: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Juni-August (TDM 2)

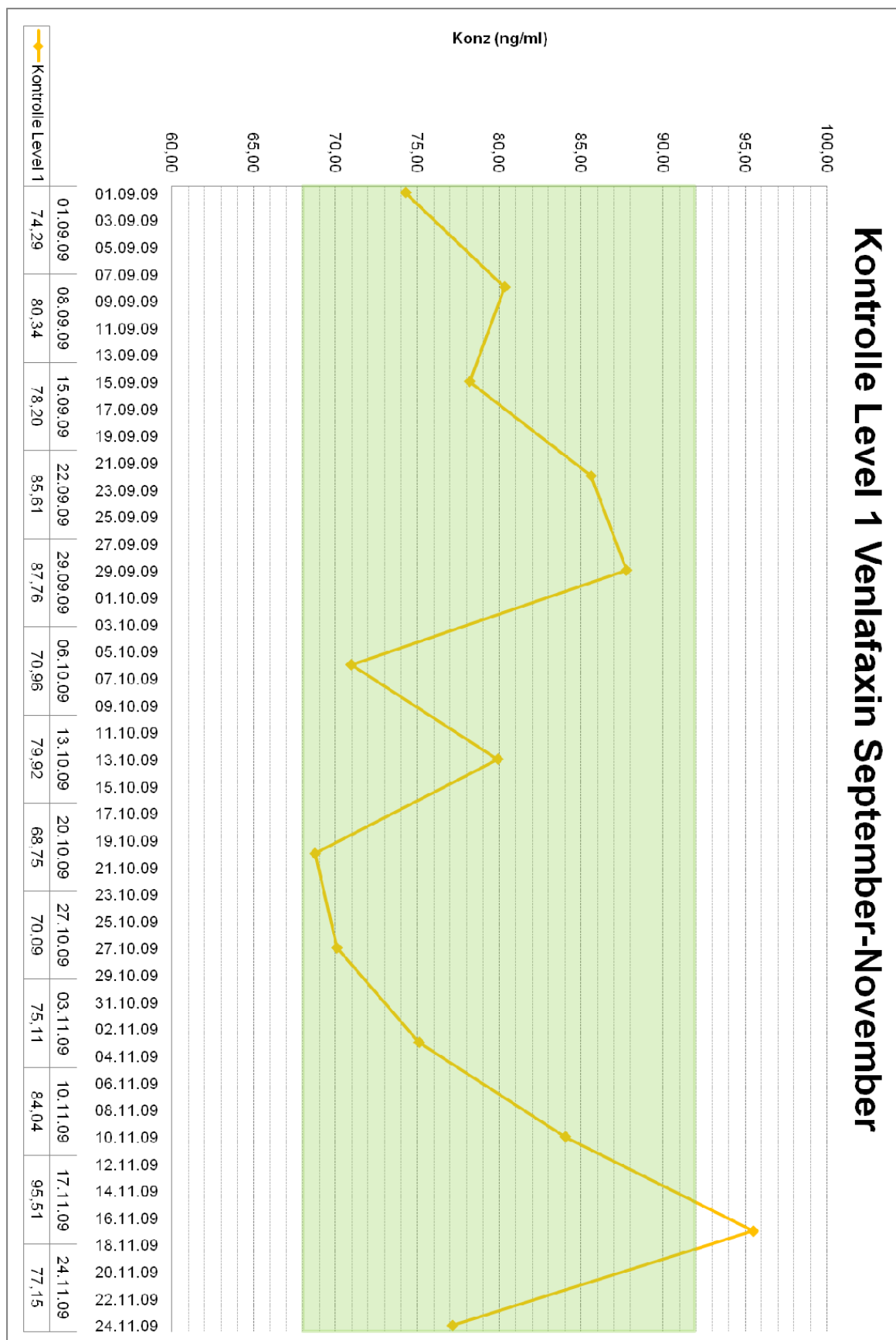


Abbildung 120: Kontrolle Level 1 Venlafaxin September-November (TDM 2)

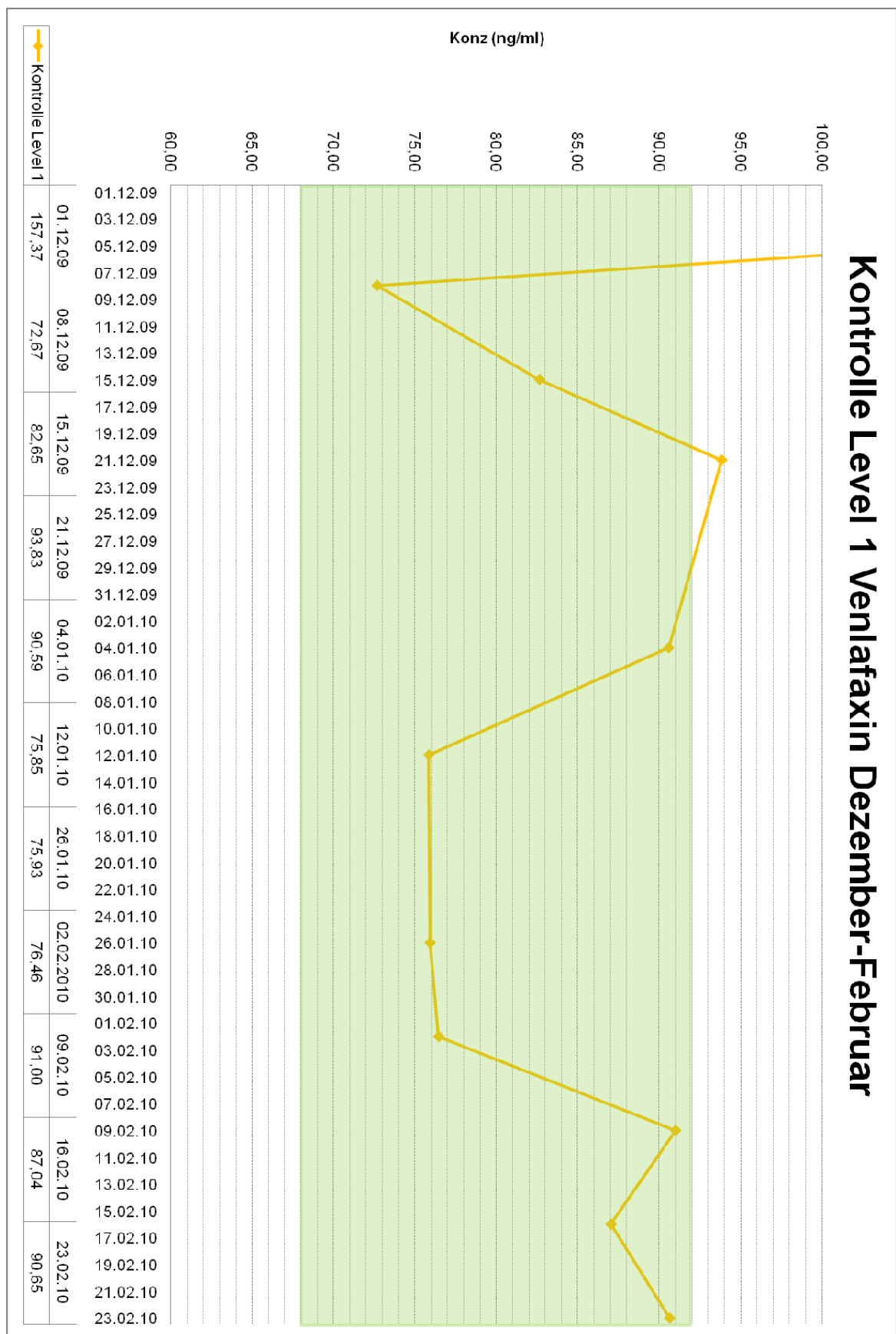


Abbildung 121: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 2)

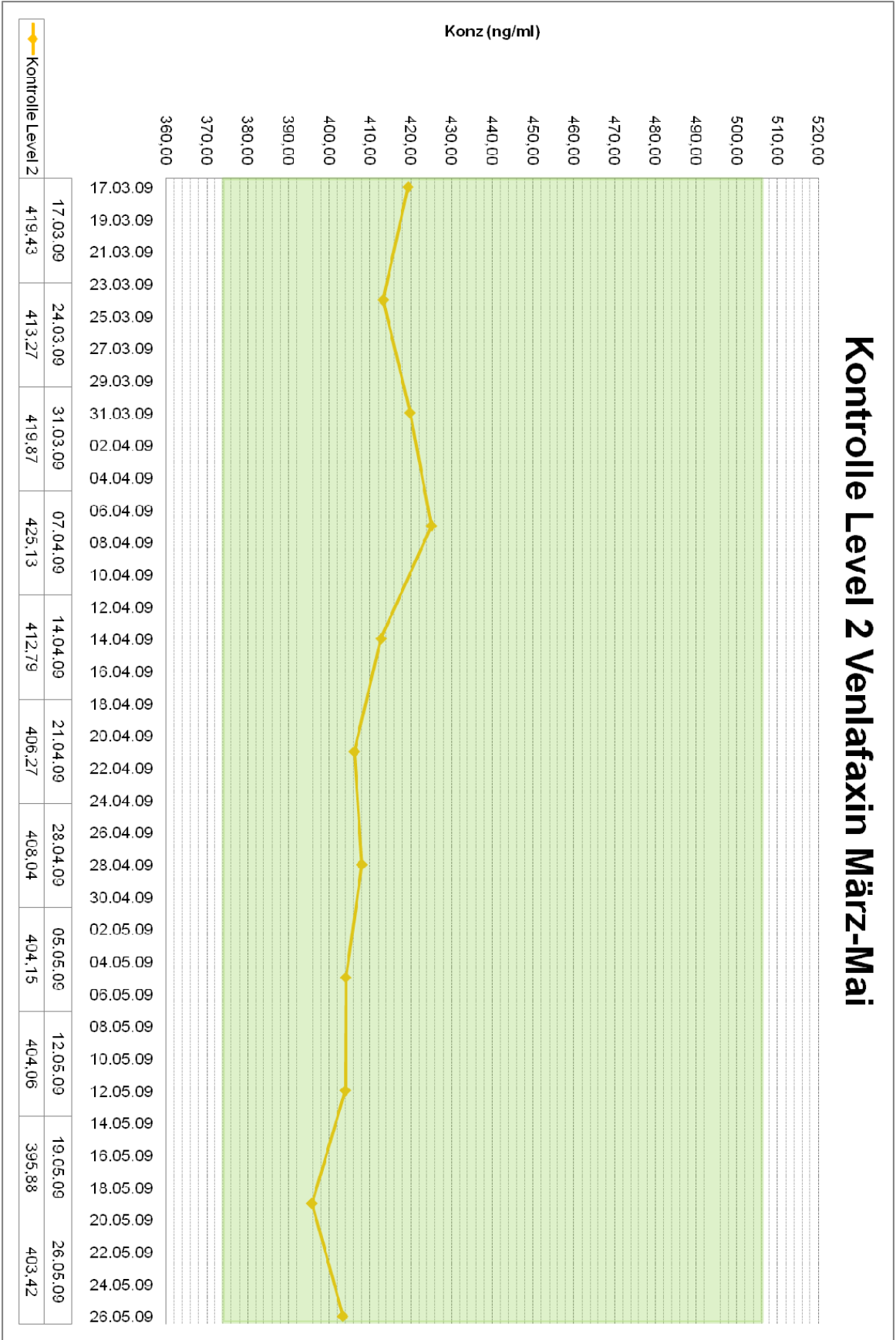


Abbildung 122: Kontrolle Level 2 Venlafaxin März-Mai (TDM 2)

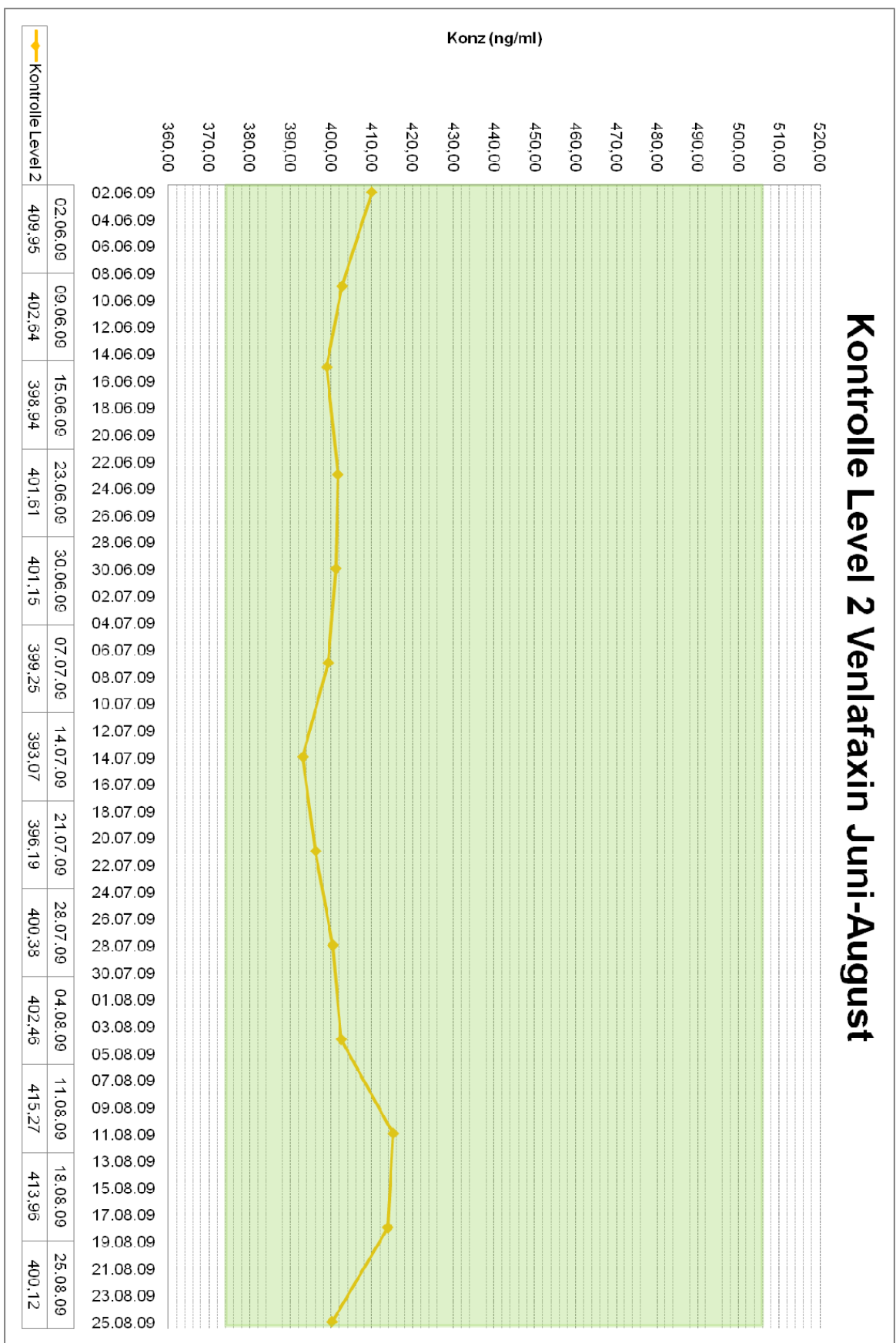


Abbildung 123: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Juni-August (TDM 2)

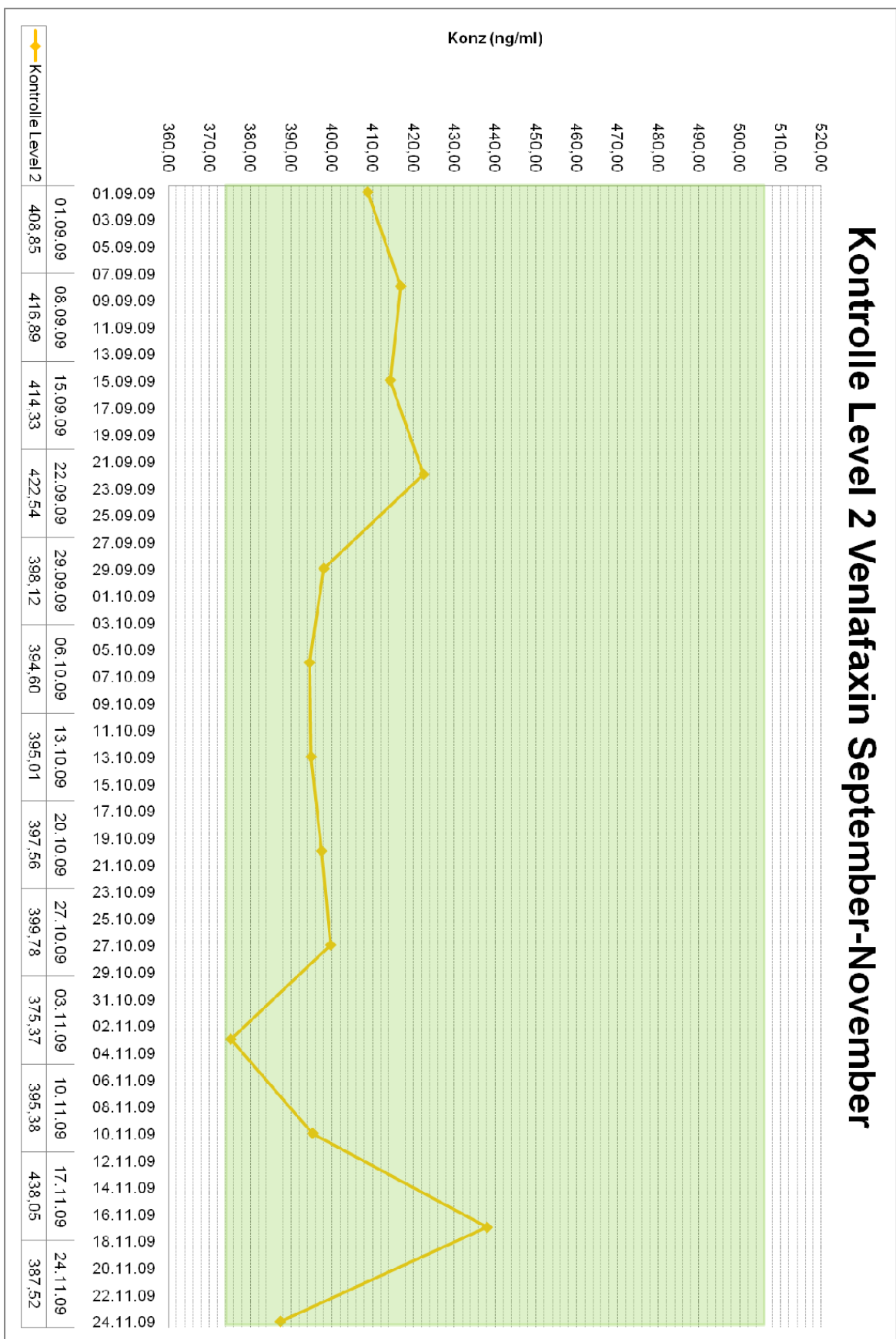


Abbildung 124: Kontrolle Level 2 Venlafaxin September-November (TDM 2)

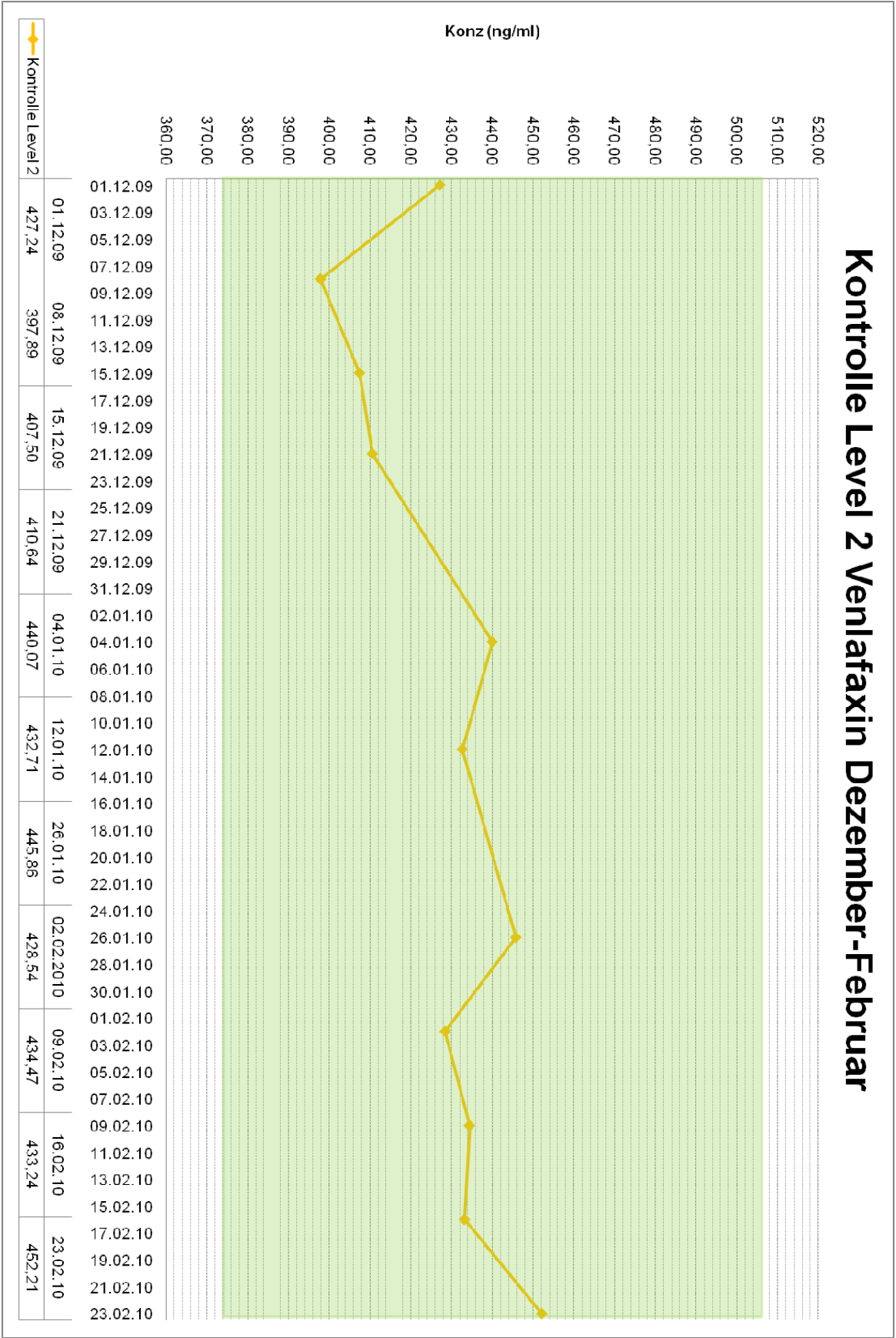


Abbildung 125: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 2)

3.5 Dokumentation der internen Qualitätssicherung bei Stim- mungsstabilisatoren

Gemäß der Rili-BÄK [26] sind für jeden Wirkstoff zunächst die Zielwerte und die vom Hersteller angegebenen Intervalle der Kontrollproben aufgelistet.

Die exakte Bezeichnung dieser Kontrollproben bei den verschiedenen Messmethoden:

TDM 1a-Verfahren: Kontrolle Level 1 und Kontrolle Level 2

TDM 1b-Verfahren: Kontrolle Level 1 und Kontrolle Level 2

Zusätzlich sind für jeden Wirkstoff der Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient (in Prozent), der quadratische Mittelwert der Messabweichung (in Prozent) und die berechnete laboratoriumsinterne Fehlergrenze (in Prozent) tabellarisch mit zeitlichem Bezug aufgeführt.

Sofern entsprechende Daten vorhanden sind, schließen sich den tabellarisch aufgelisteten Berechnungen jeweils Grafiken an, die den Verlauf der Kontrollprobeneinzelmesswerte des jeweiligen Wirkstoffes vom März 2009 bis Februar 2010, aufgeteilt auf vier verschiedene Zeiträume, zeigen.

Besonderheiten des jeweiligen Wirkstoffs sind unter „*Anmerkung*“ erläutert.

3.5.1 10-OH-Carbazepin (TDM 1b-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 2000 ng/ml

Intervall Hersteller: 1700 - 2300 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	1938,32	1970,37	2009,01	2073,64
Standardabweichung	121,78	166,06	134,98	159,33
Variationskoeffizient	6,28%	8,43%	6,72%	7,68%
QUAMM	6,48%	7,83%	6,18%	8,02%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	18,53%	24,95%	20,25%	24,18%

Tabelle 33: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbazepin (TDM 1b)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 30000 ng/ml

Intervall Hersteller: 25500 - 34500 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	28319,55	29144,52	28134,39	28568,14
Standardabweichung	1939,15	1334,08	345,64	1313,26
Variationskoeffizient	6,85%	4,58%	1,23%	4,60%
QUAMM	8,24%	5,01%	6,31%	6,10%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	20,18%	13,64%	7,11%	13,97%

Tabelle 34: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbazepin (TDM 1b)

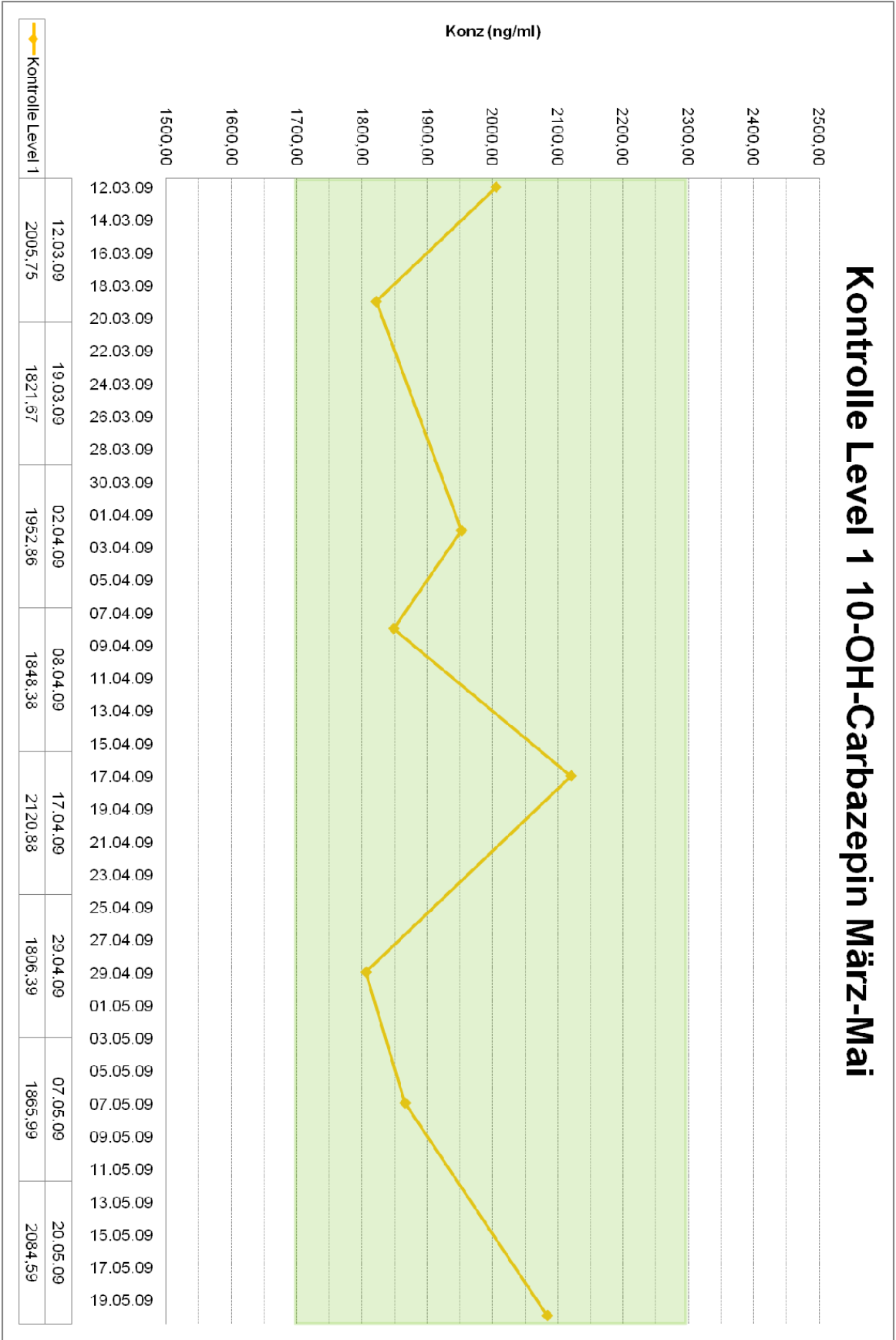


Abbildung 126: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbamazepin März-Mai (TDM 1b)

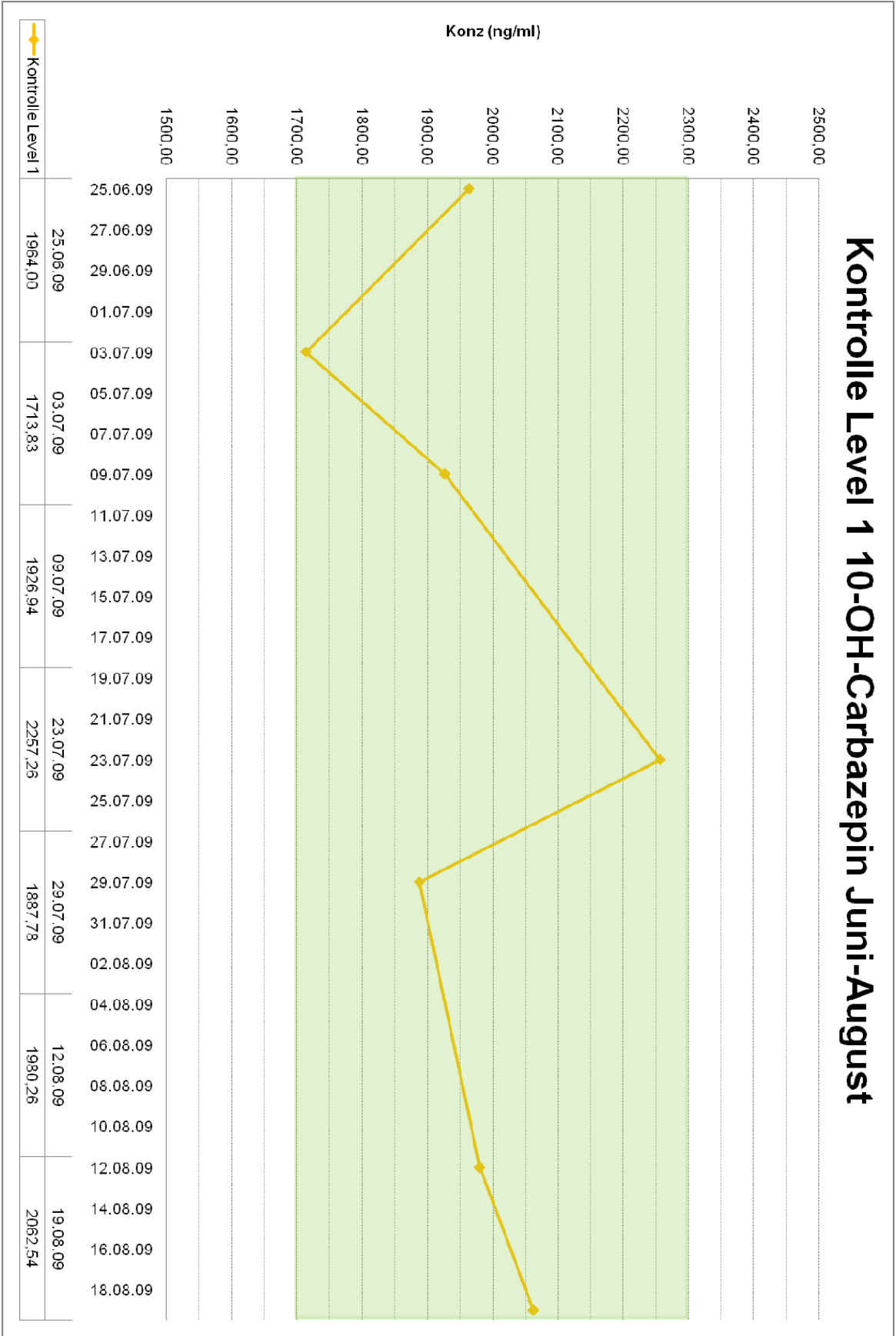


Abbildung 127: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbamazepin Juni-August (TDM 1b)

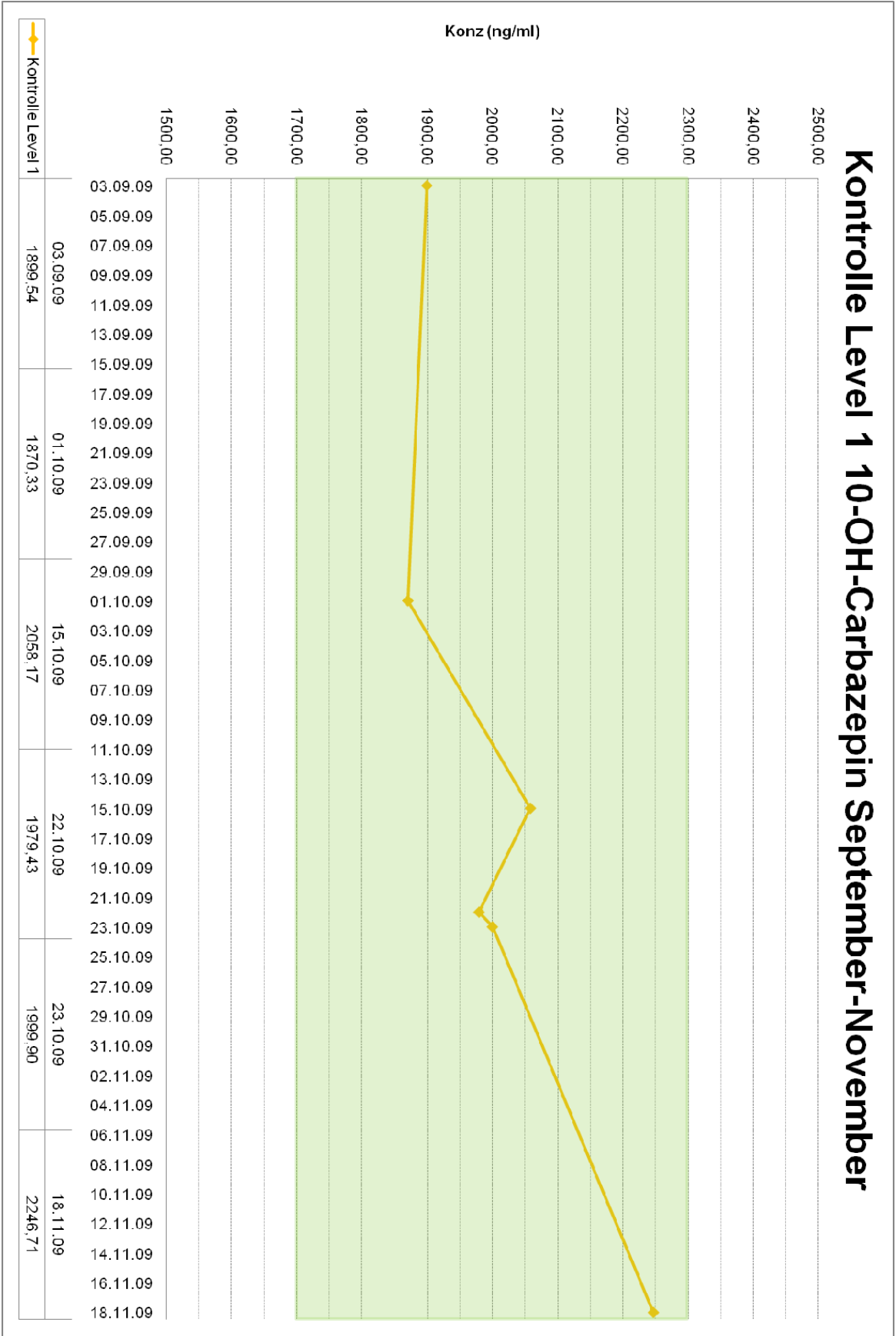


Abbildung 128: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbamazepin September-November (TDM 1b)

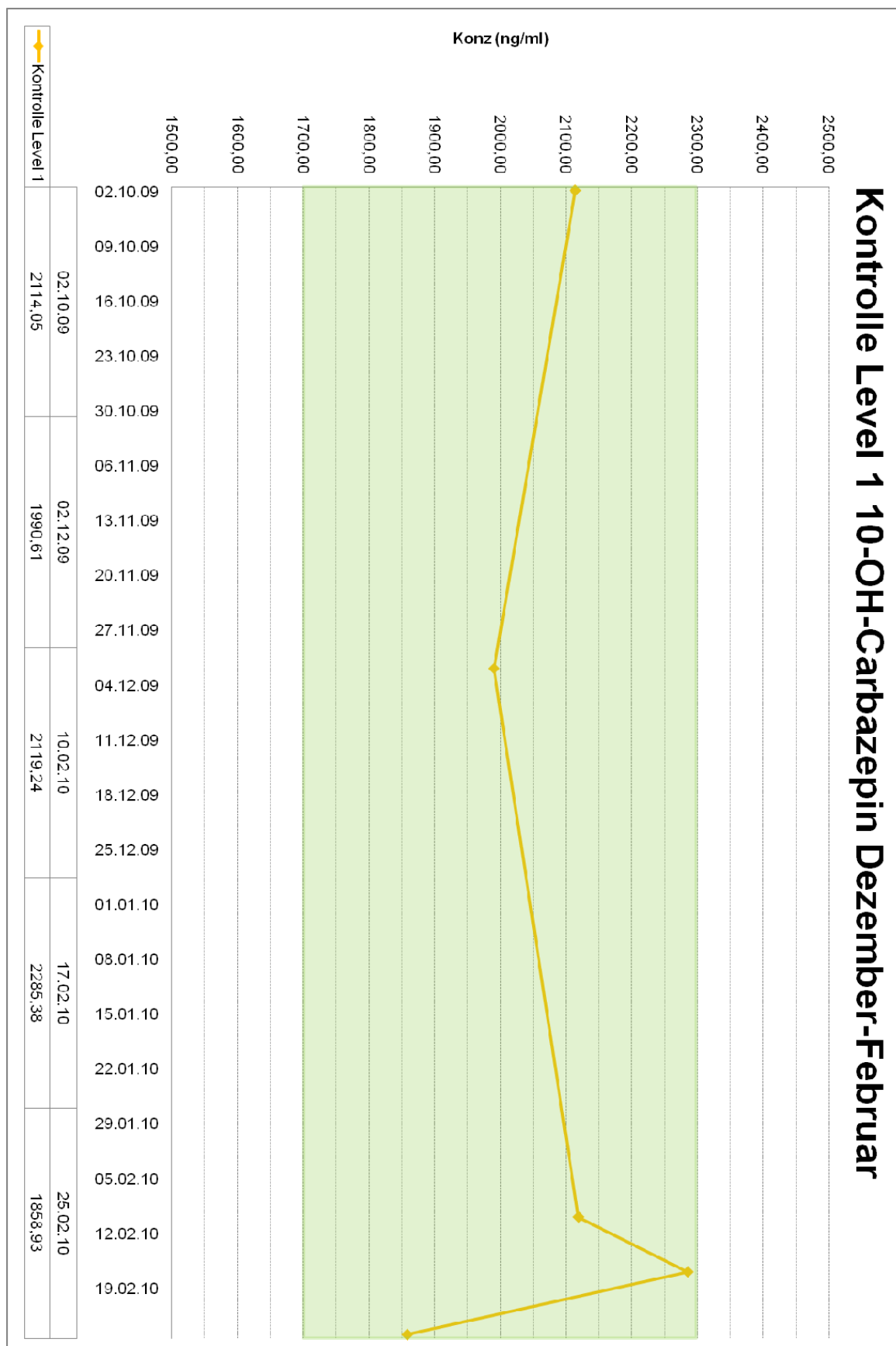


Abbildung 129: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbamazepin Dezember-Februar (TDM 1b)

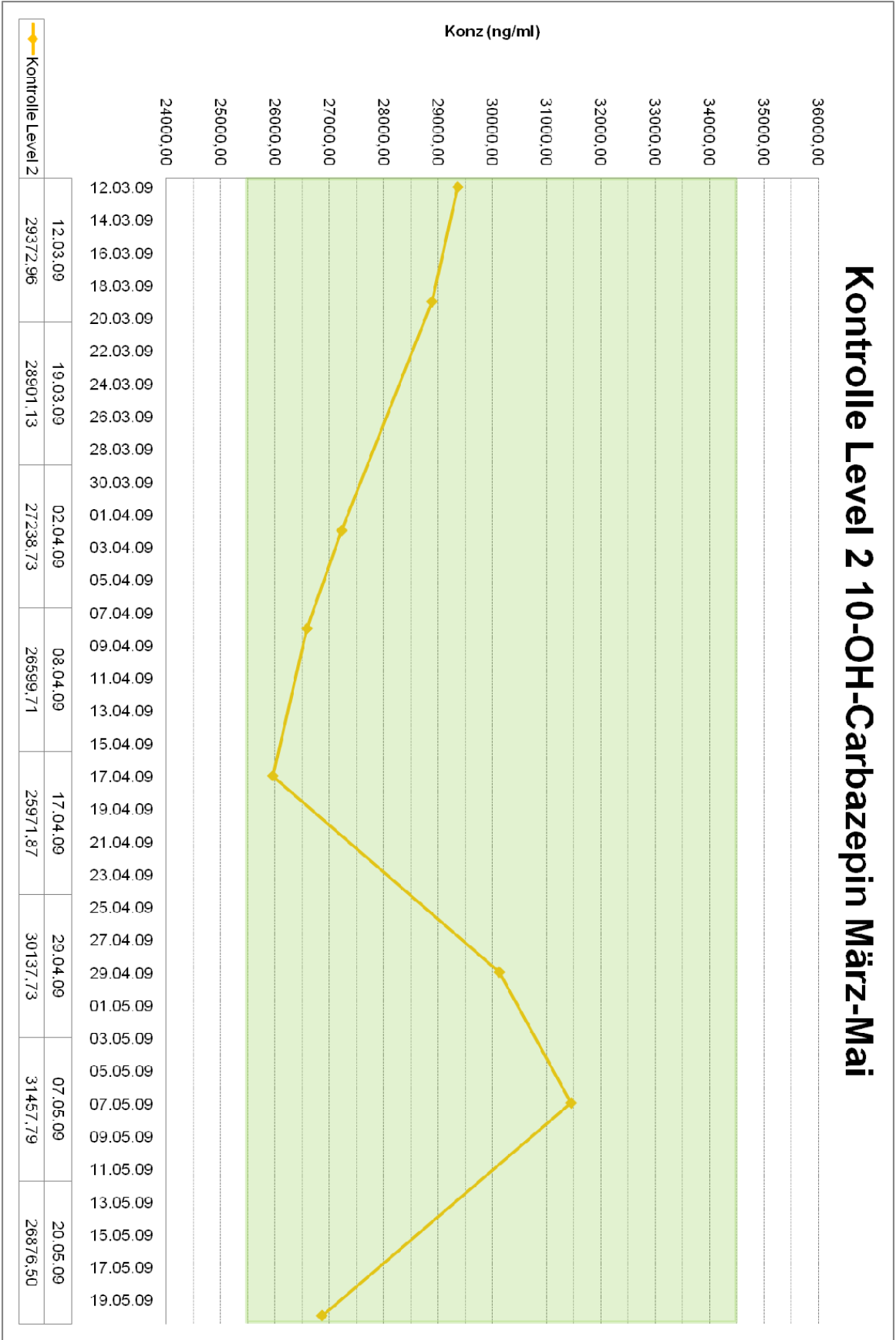


Abbildung 130: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbamazepin März-Mai (TDM 1b)

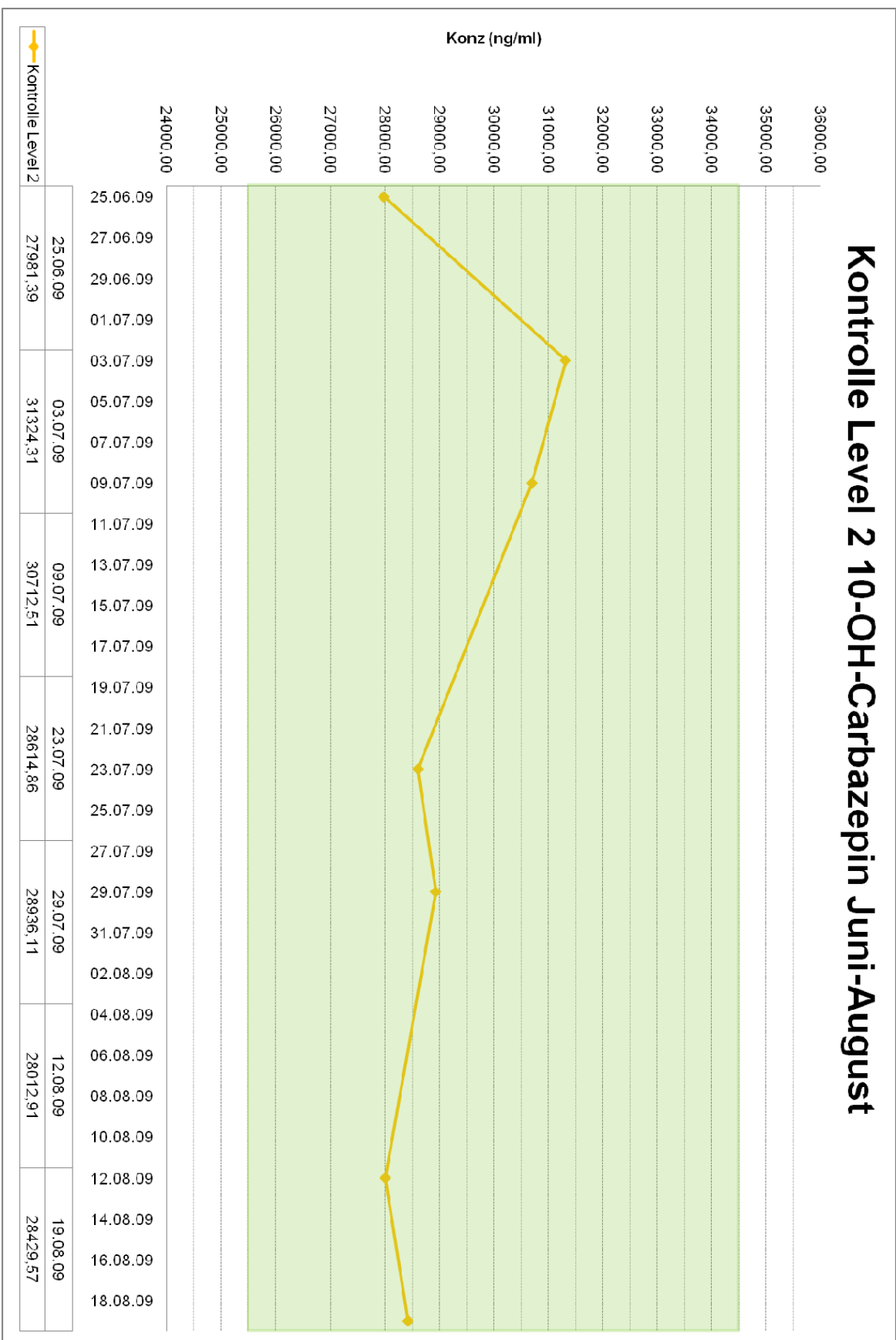


Abbildung 131: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbamazepin Juni-August (TDM 1b)

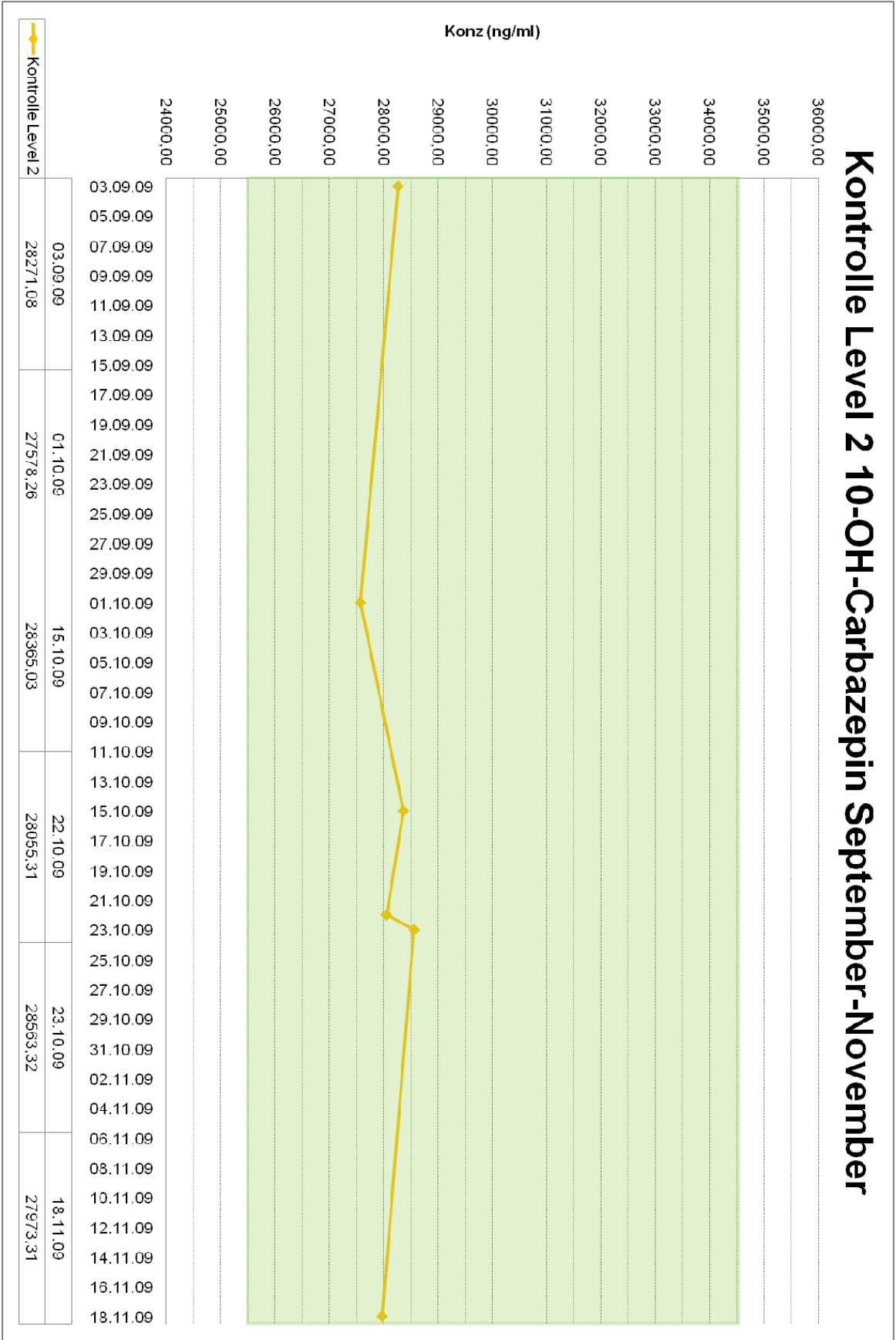


Abbildung 132: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbamazepin September-November (TDM 1b)

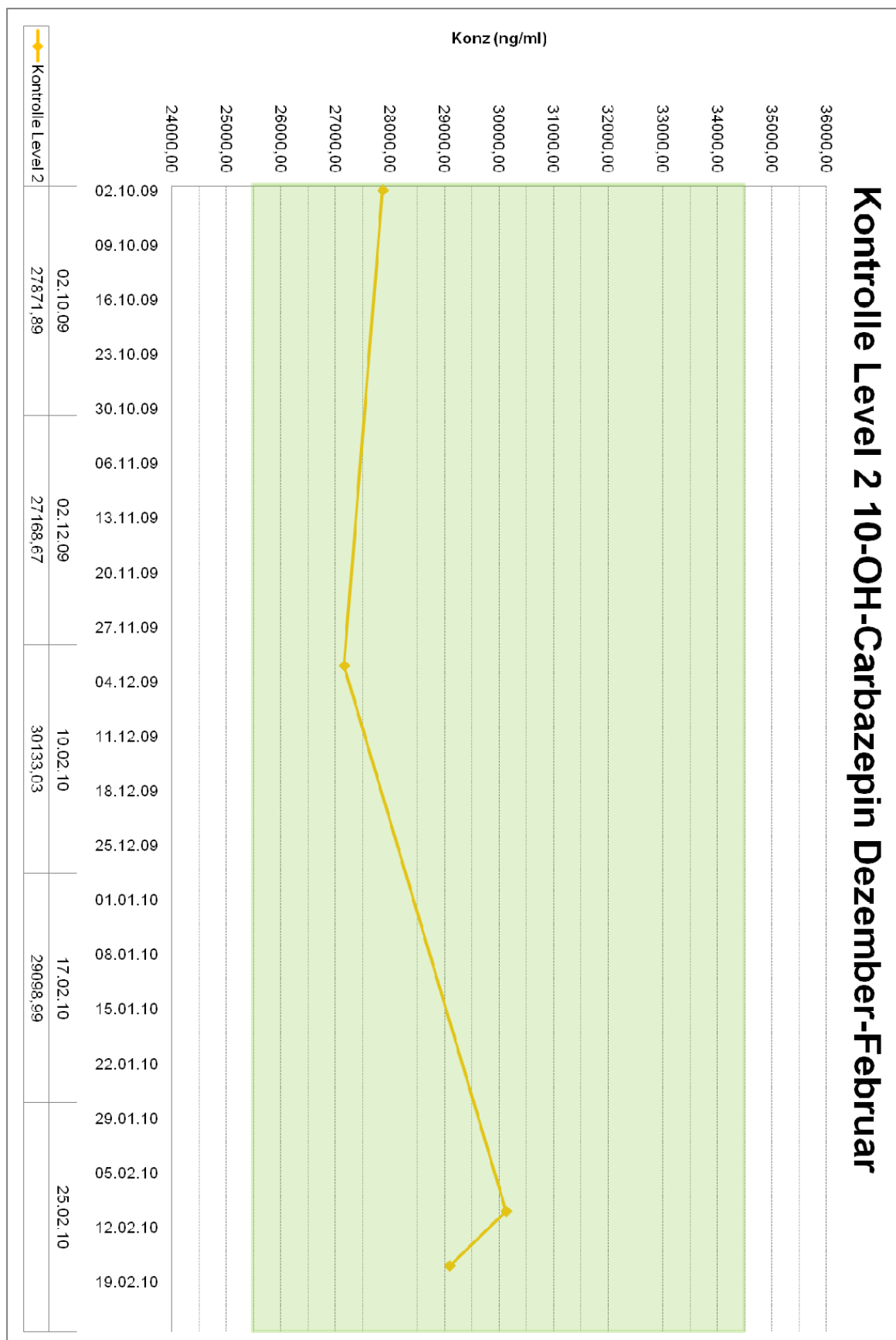


Abbildung 133: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbamazepin Dezember-Februar (TDM 1b)

3.5.2 Lamotrigin (TDM 1a-Verfahren)

Anmerkung: keine Daten vor Juni 2009 verfügbar

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 500 ng/ml

Intervall Hersteller: 425 - 575 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	-	498,29	530,43	533,16
Standardabweichung	-	51,09	72,35	68,01
Variationskoeffizient	-	10,25%	13,64%	12,76%
QUAMM	-	9,82%	15,18%	14,51%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	-	30,66%	43,83%	41,34%

Tabelle 35: Kontrolle Level 1 Lamotrigin (TDM 1a)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 15000 ng/ml

Intervall Hersteller: 12750-17250 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	-	14230,40	14179,57	15329,36
Standardabweichung	-	1296,30	1504,48	1871,12
Variationskoeffizient	-	9,11%	10,61%	12,21%
QUAMM	-	9,76%	11,08%	12,14%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	-	26,43%	30,58%	37,49%

Tabelle 36: Kontrolle Level 2 Lamotrigin (TDM 1a)

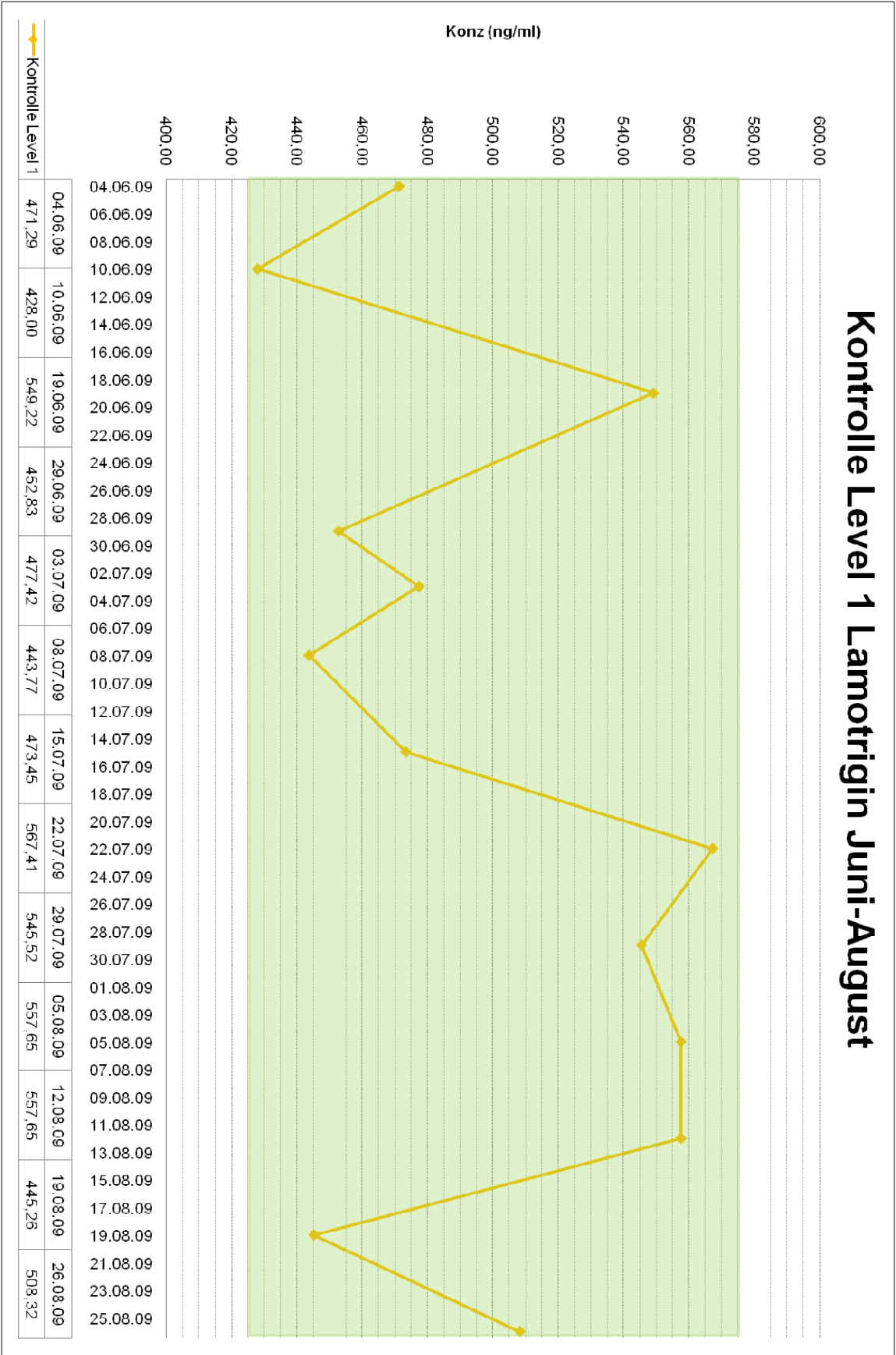


Abbildung 134: Kontrolle Level 1 Lamotrigin Juni-August (TDM 1a)

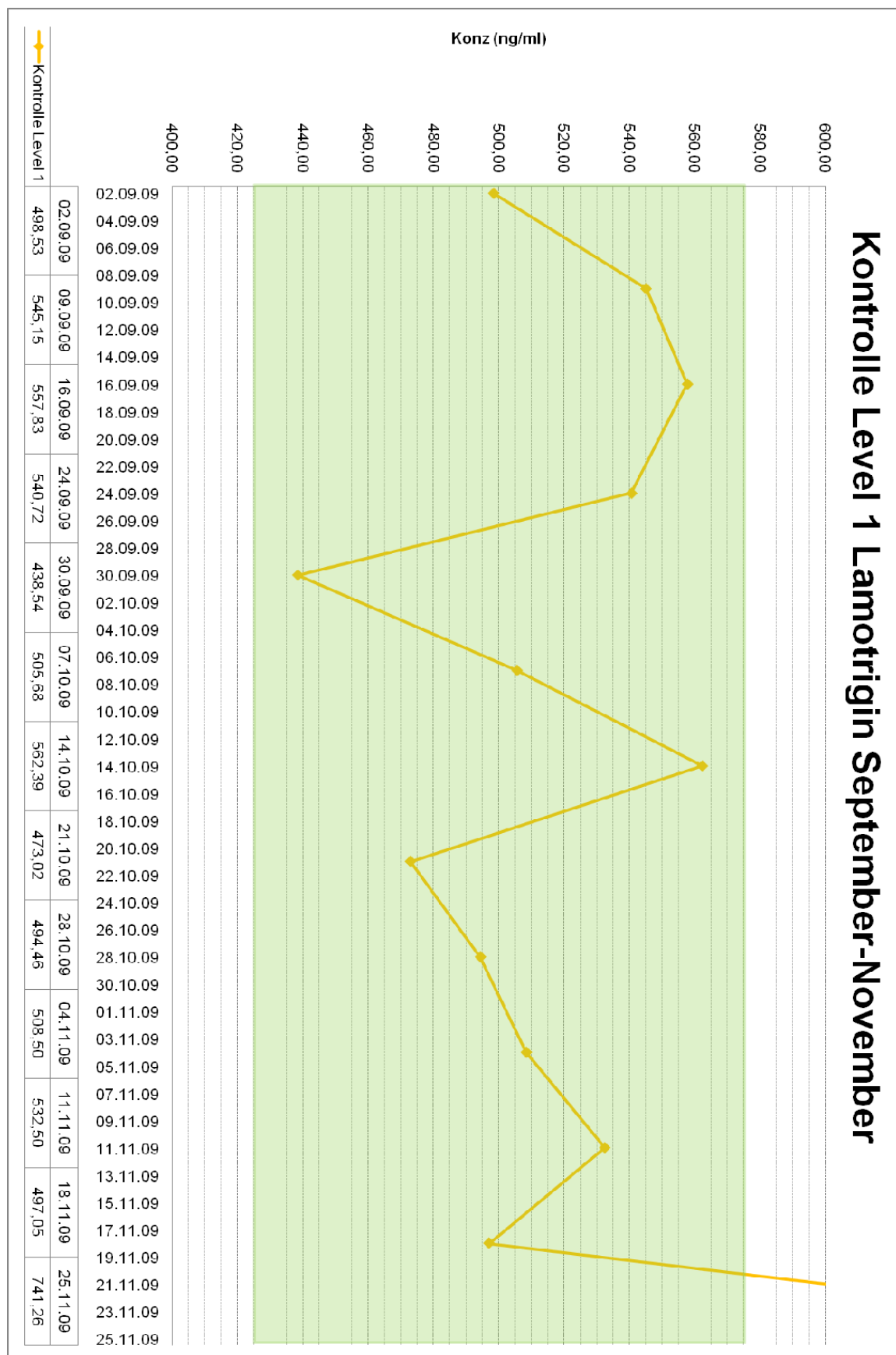


Abbildung 135: Kontrolle Level 1 Lamotrigin September-November (TDM 1a)

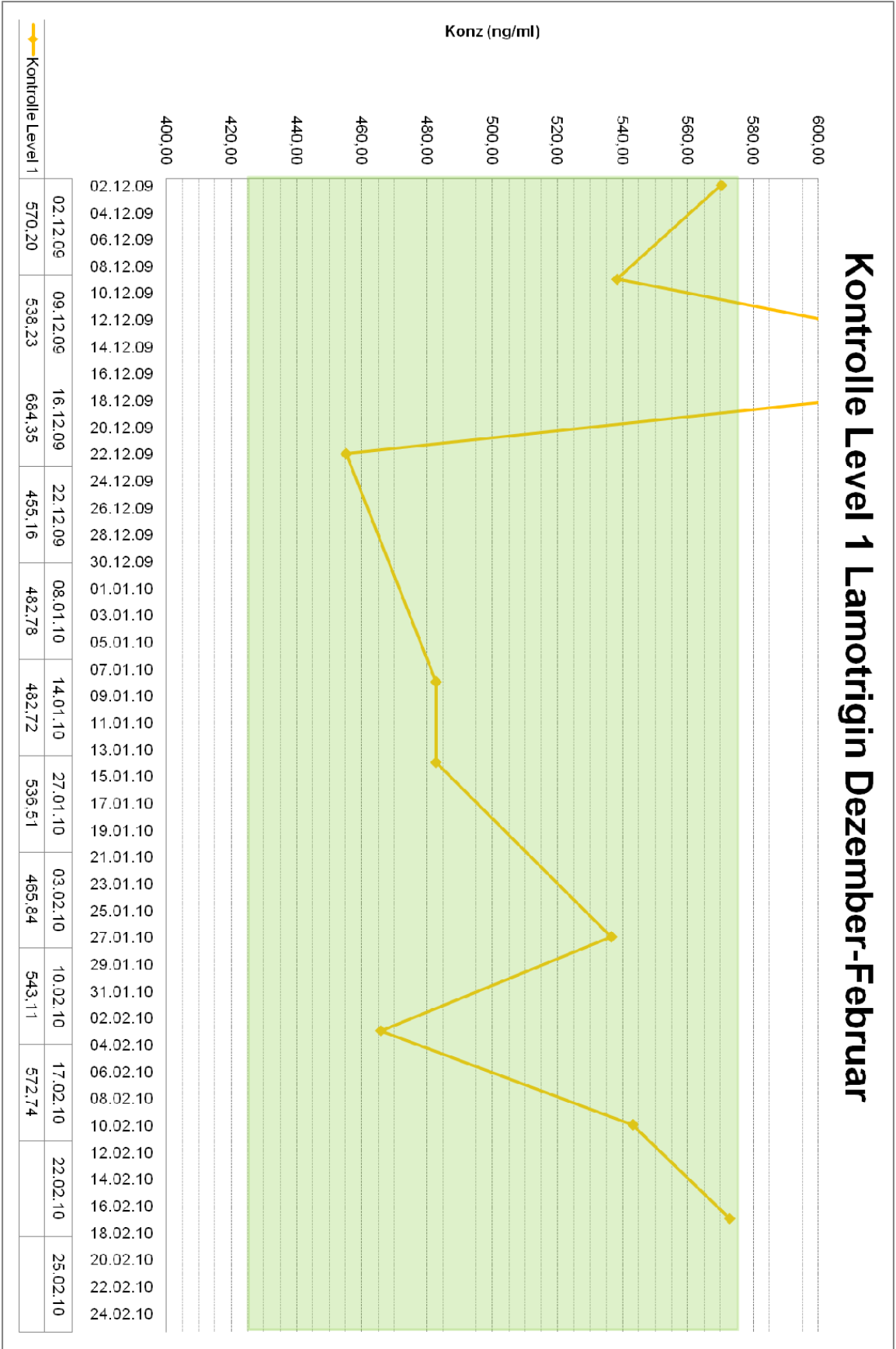


Abbildung 136: Kontrolle Level 1 Lamotrigin Dezember-Februar (TDM 1a)

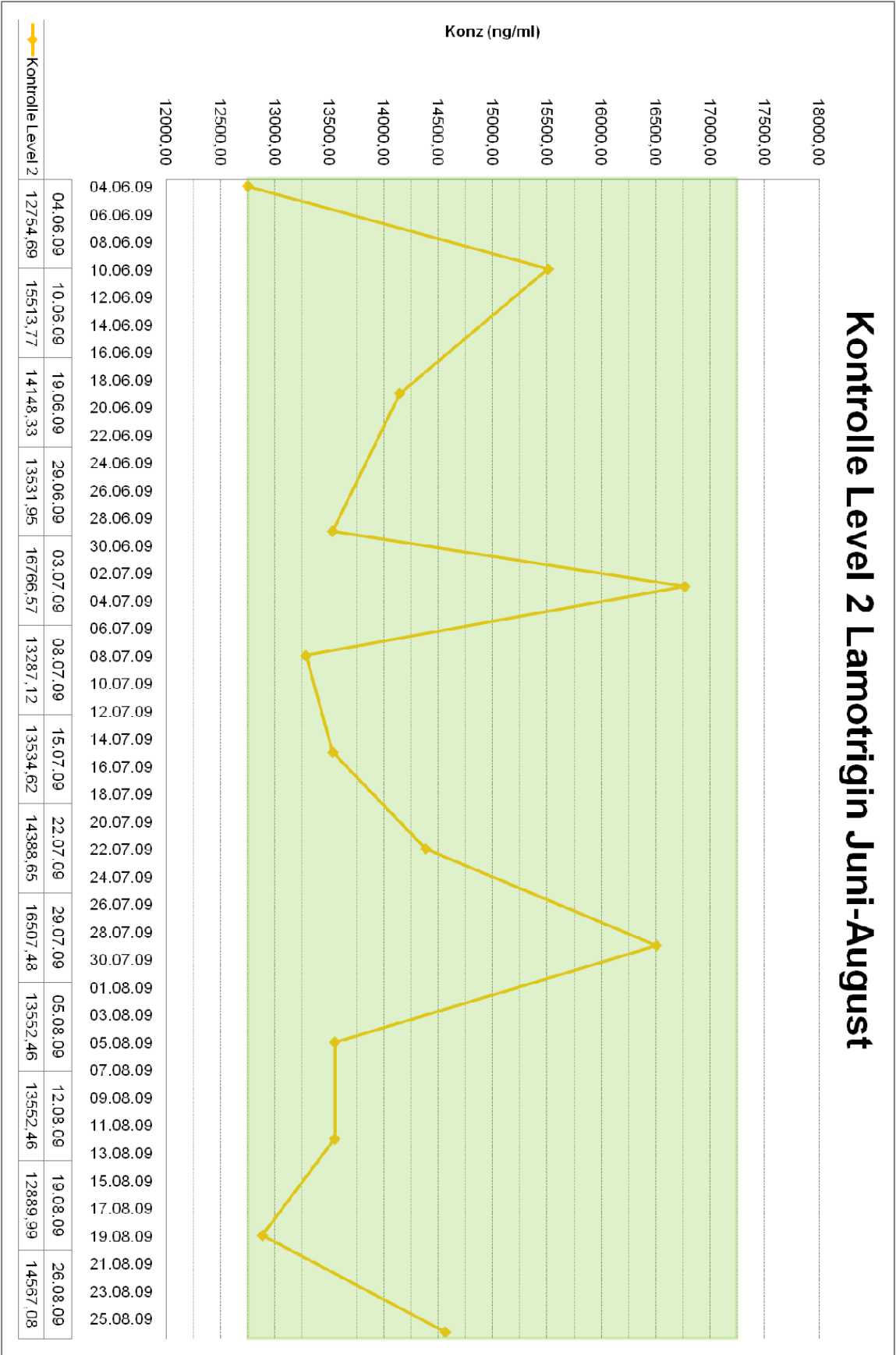


Abbildung 137: Kontrolle Level 2 Lamotrigin Juni-August (TDM 1a)

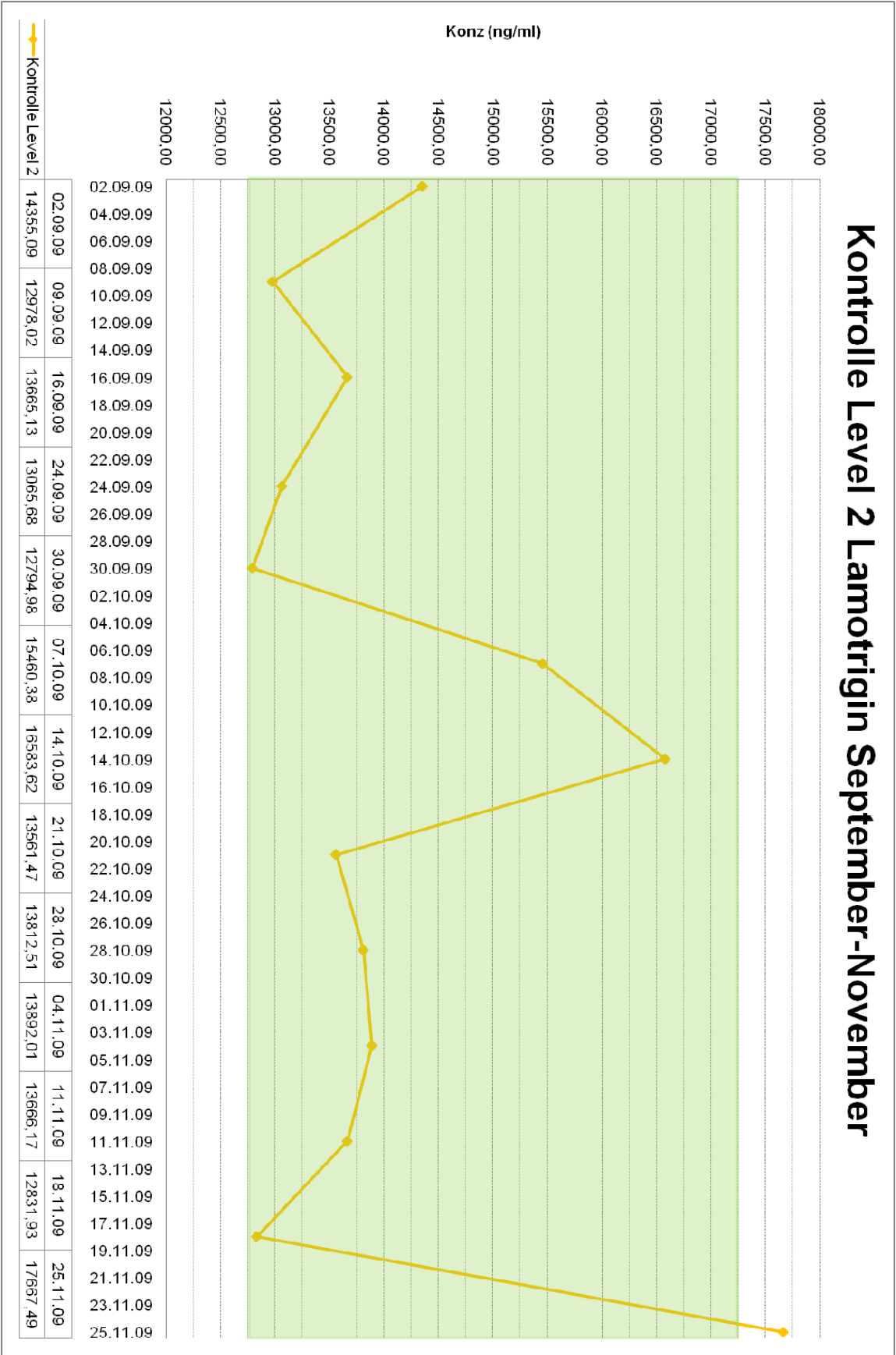


Abbildung 138: Kontrolle Level 2 Lamotrigin September-November (TDM 1a)

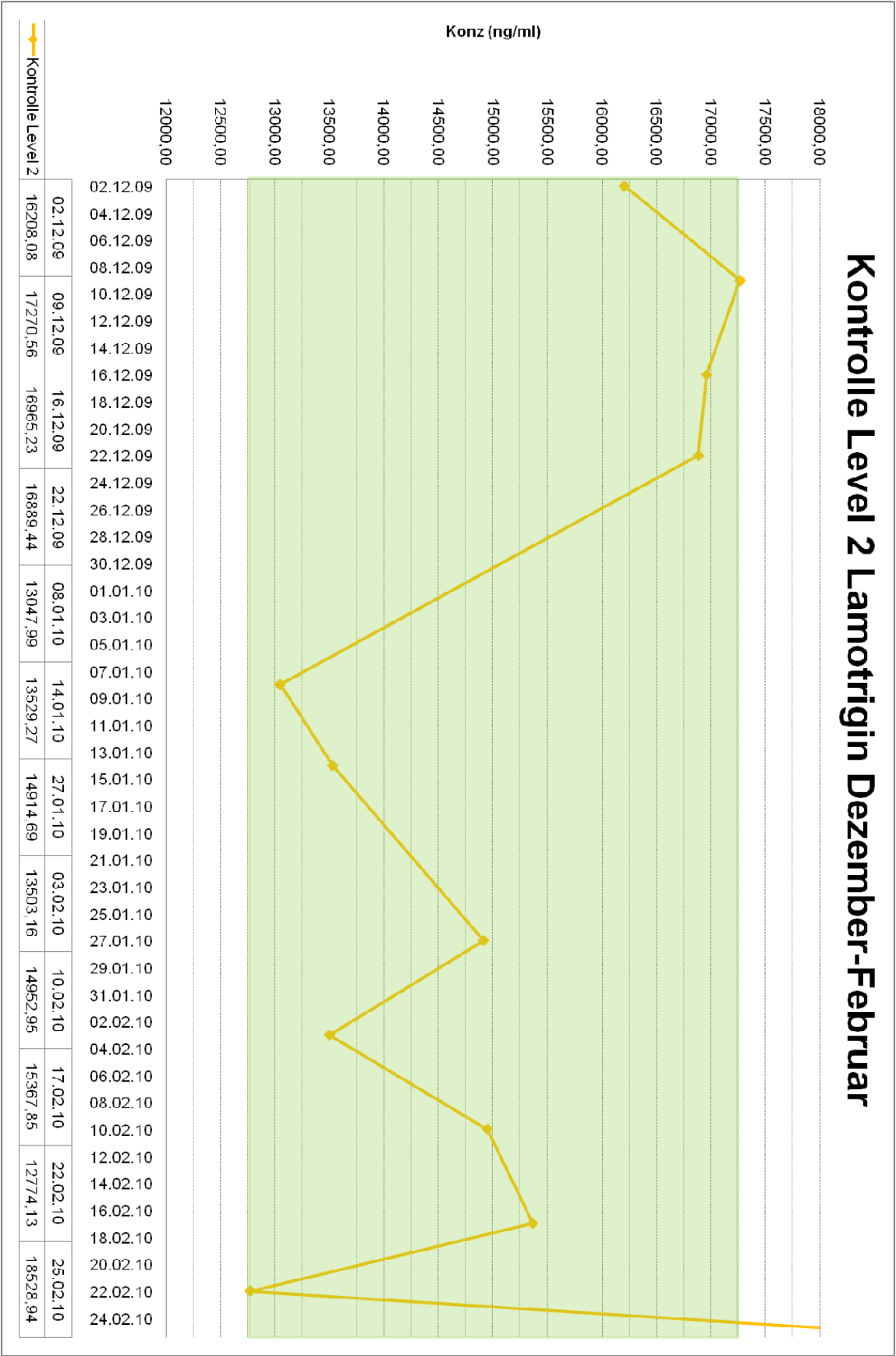


Abbildung 139: Kontrolle Level 2 Lamotrigin Dezember-Februar (TDM 1a)

3.5.3 Oxcarbazepin (TDM 1b-Verfahren)

Kontrolle Level 1:

Zielwert (Sollwert): 200 ng/ml

Intervall Hersteller: 170 - 230 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	218,49	112,36	105,77	46,21
Standardabweichung	46,23	88,68	29,39	36,88
Variationskoeffizient	21,16%	78,93%	27,79%	79,81%
QUAMM	24,89%	56,84%	48,92%	78,65%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	69,96%	140,06%	64,53%	94,73%

Tabelle 37: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin (TDM 1b)

Kontrolle Level 2:

Zielwert (Sollwert): 3000 ng/ml

Intervall Hersteller: 2550 - 3450 ng/ml (15%)

	März 2009- Mai 2009	Juni 2009- August 2009	September 2009- November 2009	Dezember 2009- Februar 2010
Mittelwert	3279,92	1528,54	879,08	467,00
Standardabweichung	635,26	709,02	168,29	271,63
Variationskoeffizient	19,37%	46,39%	19,14%	58,17%
QUAMM	23,14%	52,71%	70,88%	84,80%
laboratoriumsinterne Fehlergrenze	64,21%	86,21%	72,67%	88,70%

Tabelle 38: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin (TDM 1b)

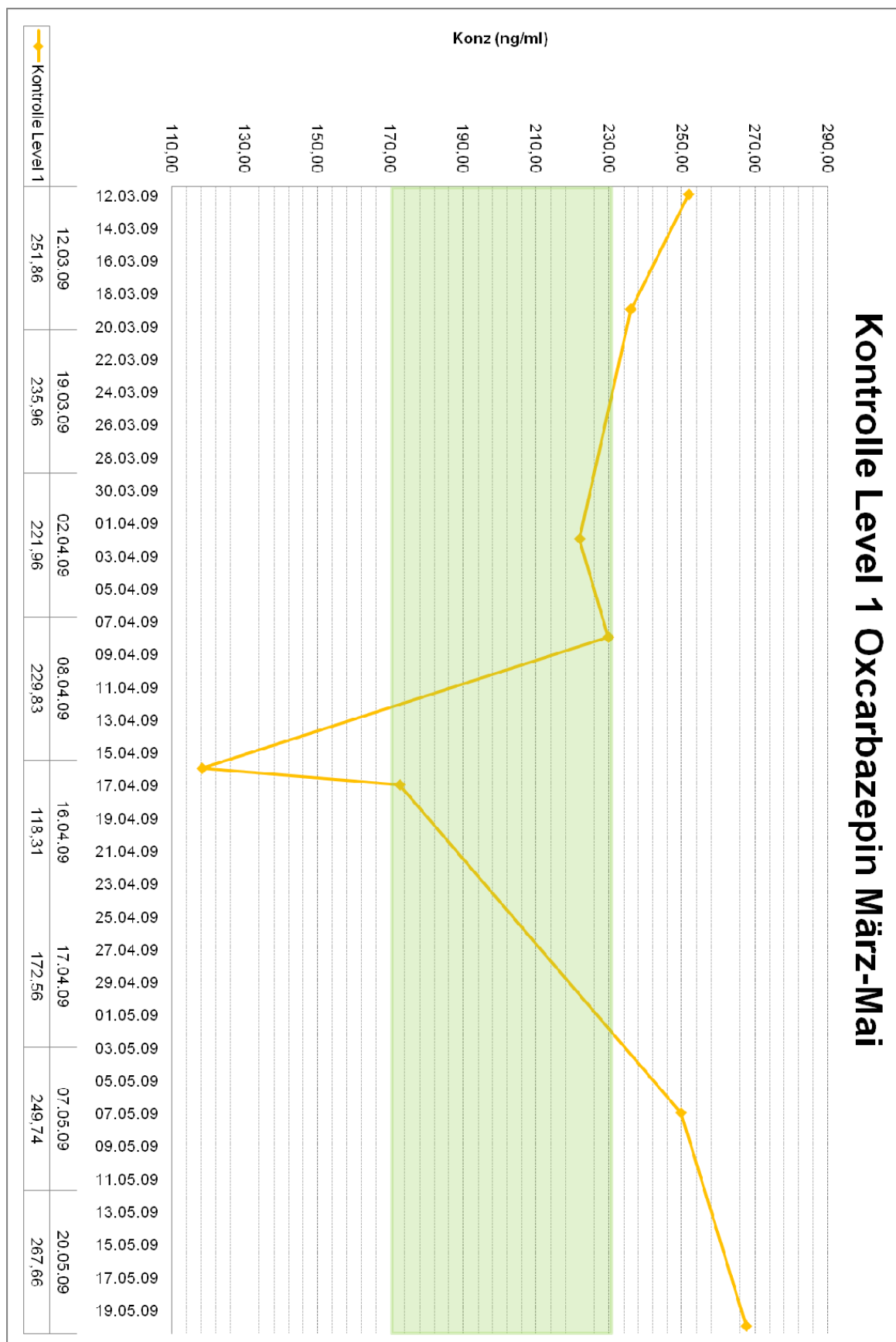


Abbildung 140: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin März-Mai (TDM 1b)

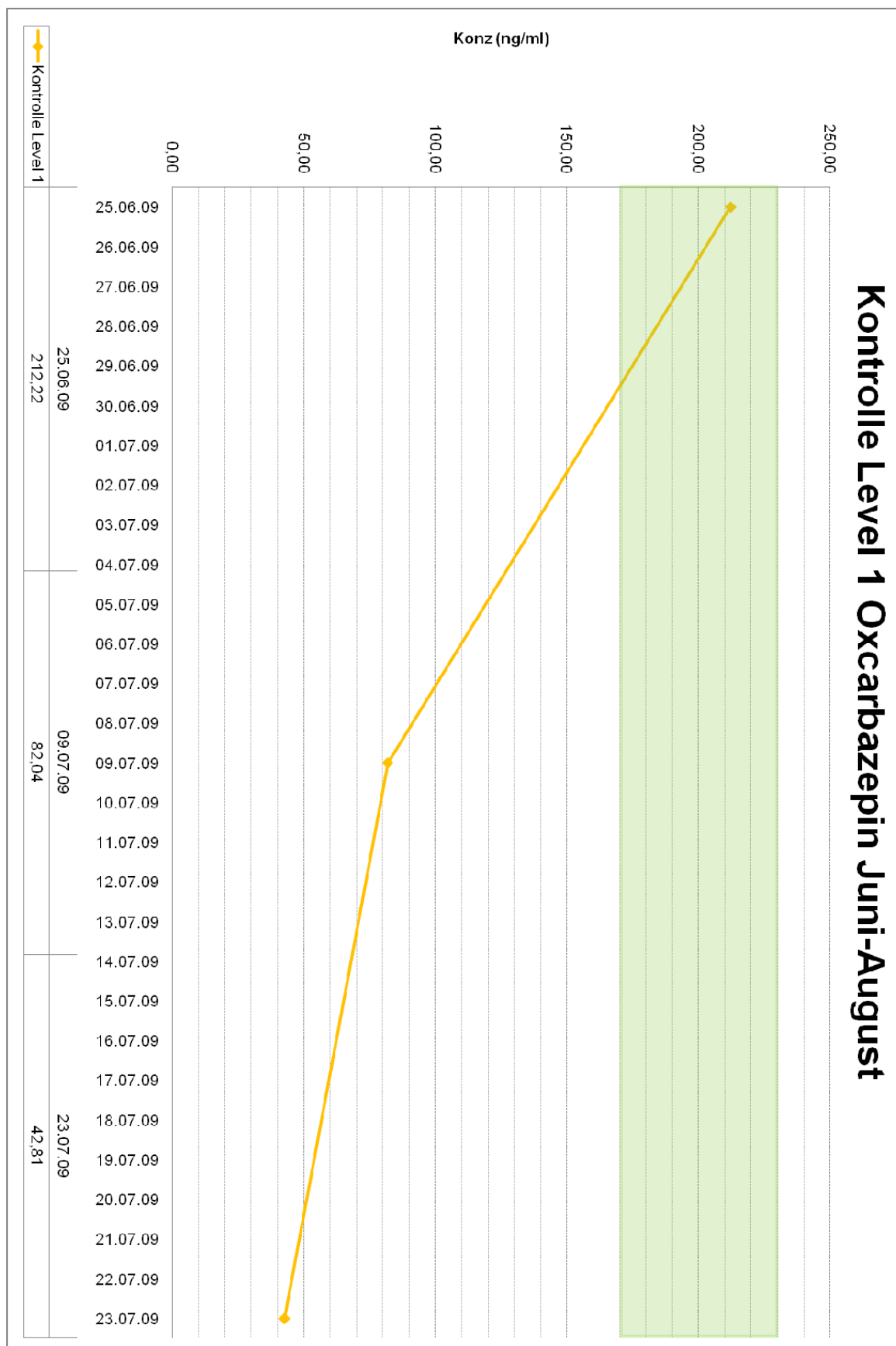


Abbildung 141: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin Juni-August (TDM 1b)

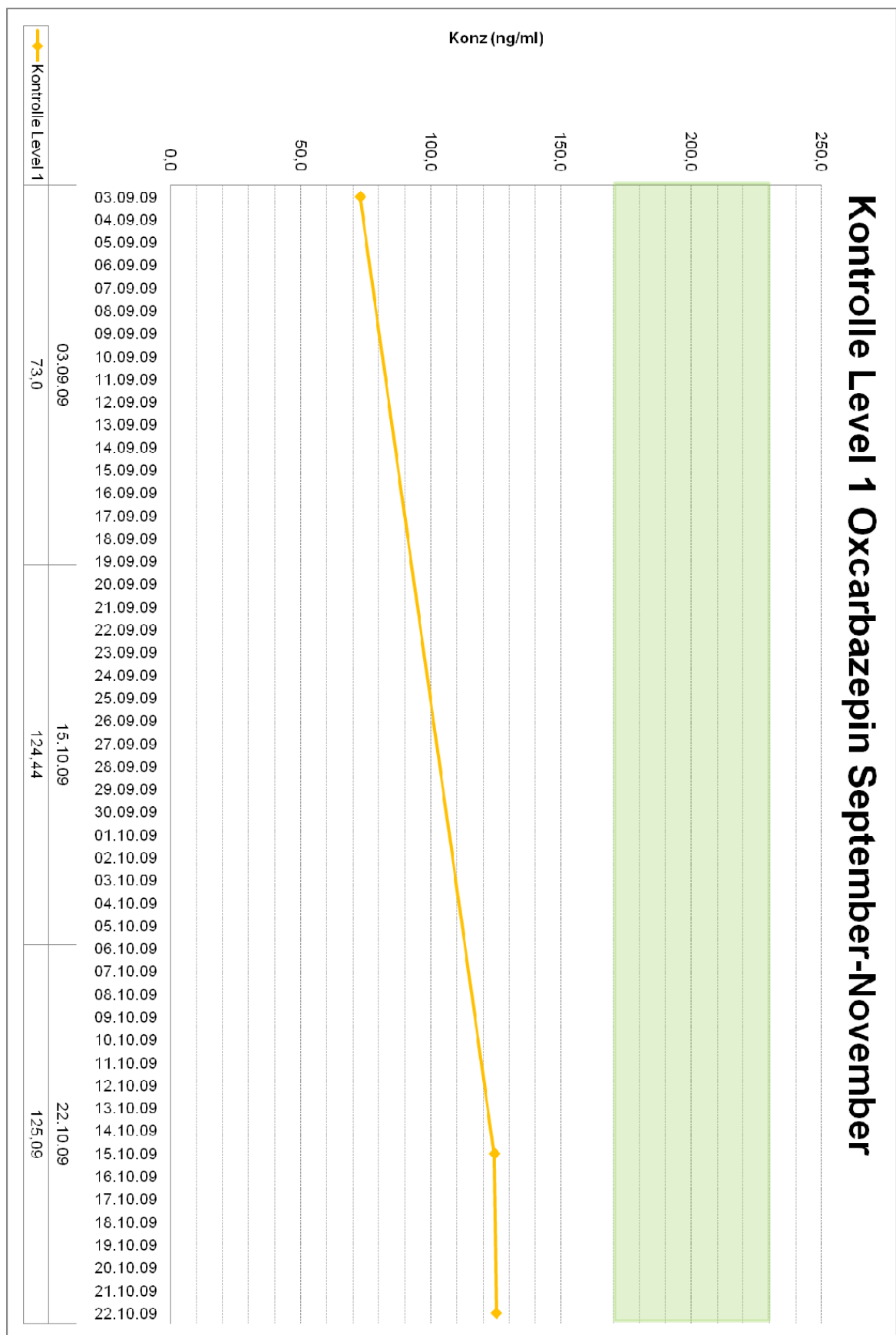


Abbildung 142: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin September-November (TDM 1b)

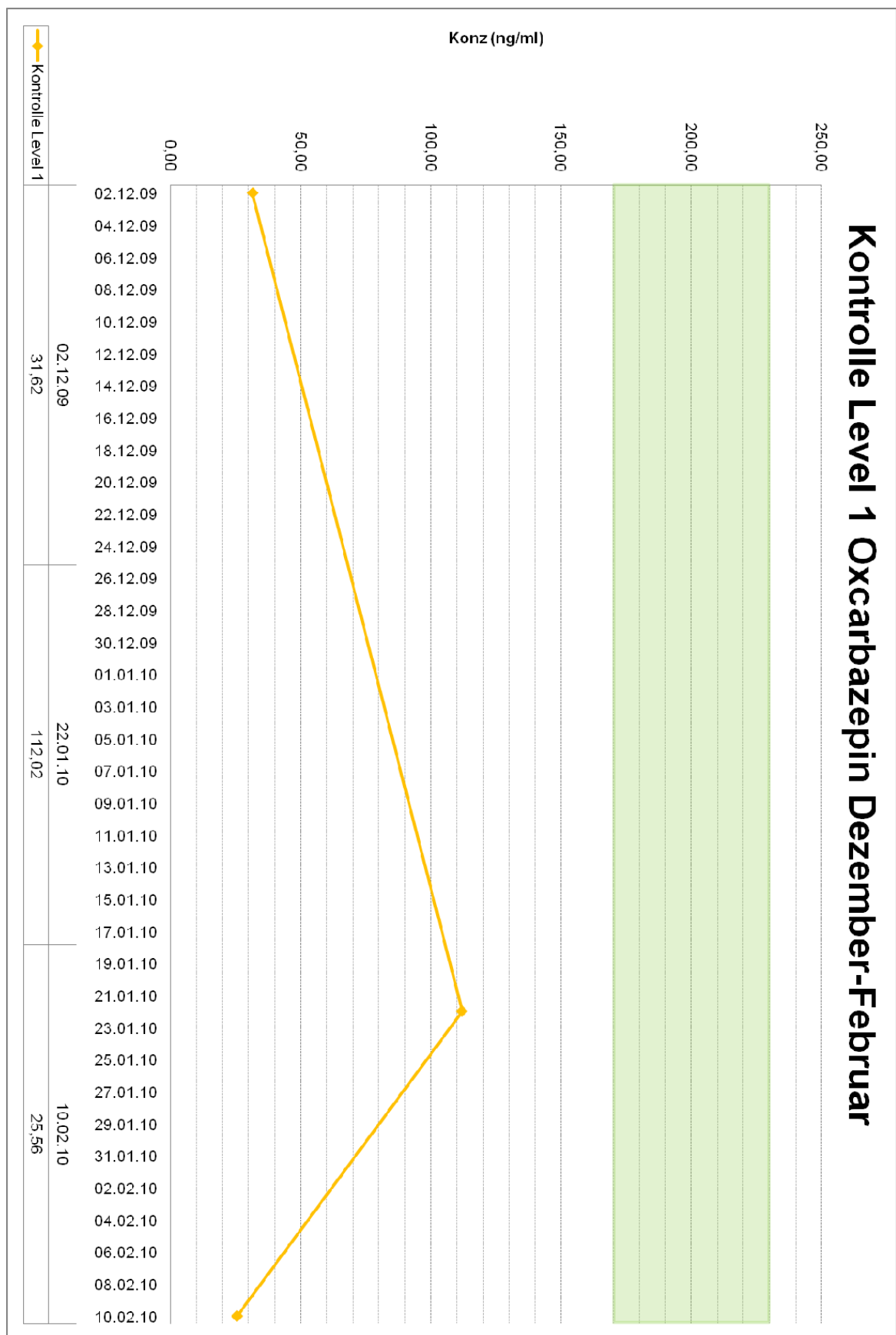


Abbildung 143: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin Dezember-Februar (TDM 1b)

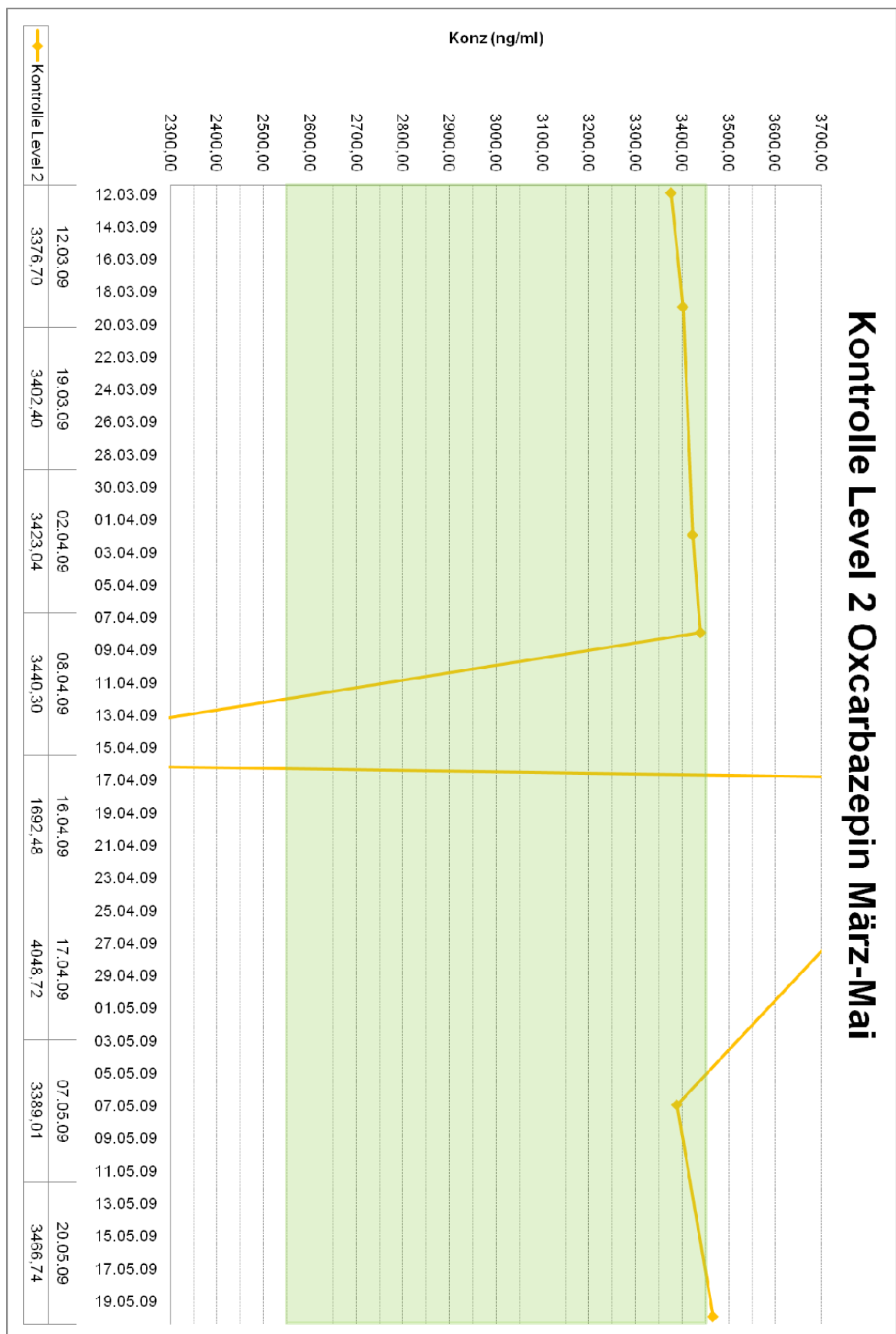


Abbildung 144: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin März-Mai (TDM 1b)

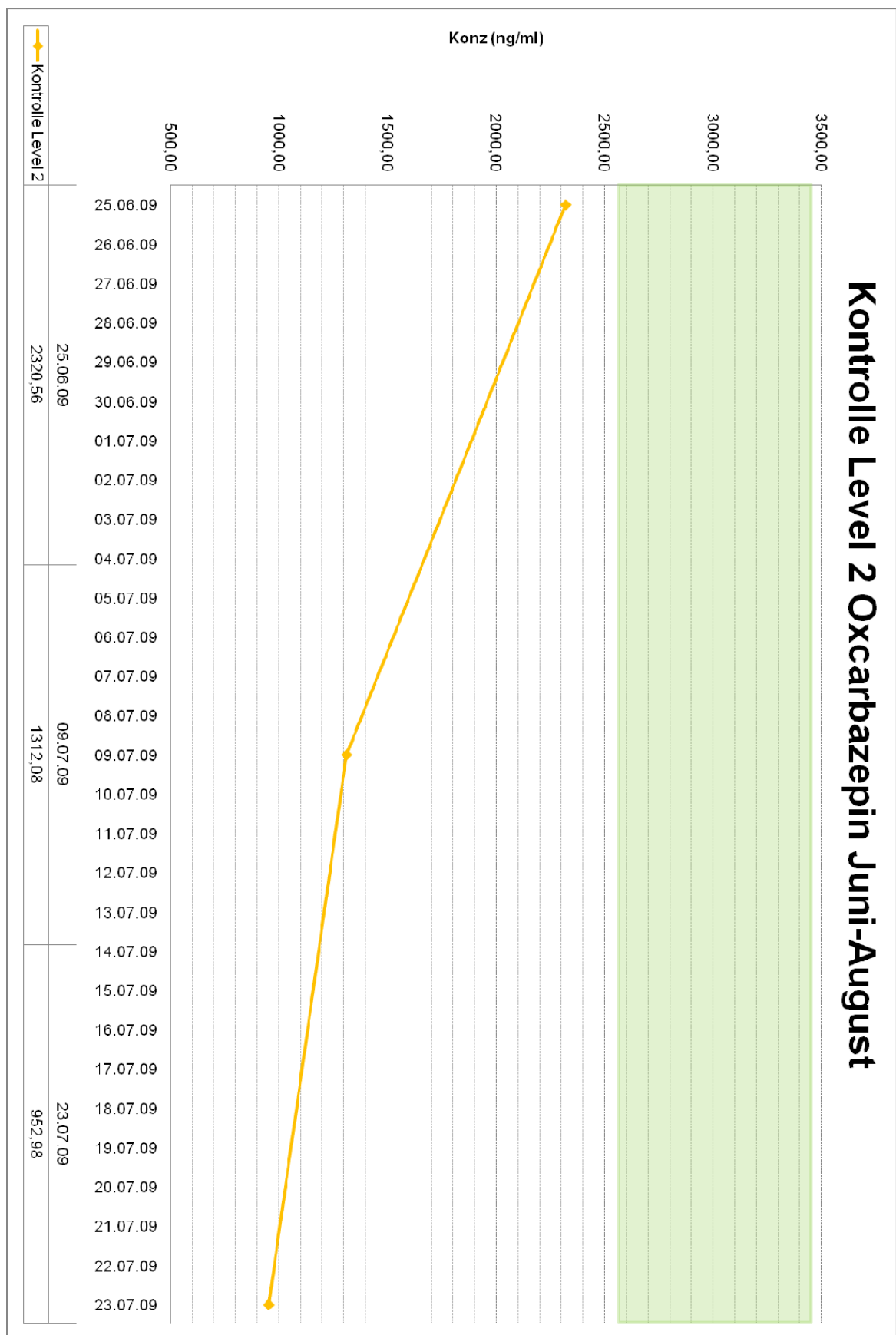


Abbildung 145: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin Juni-August (TDM 1b)

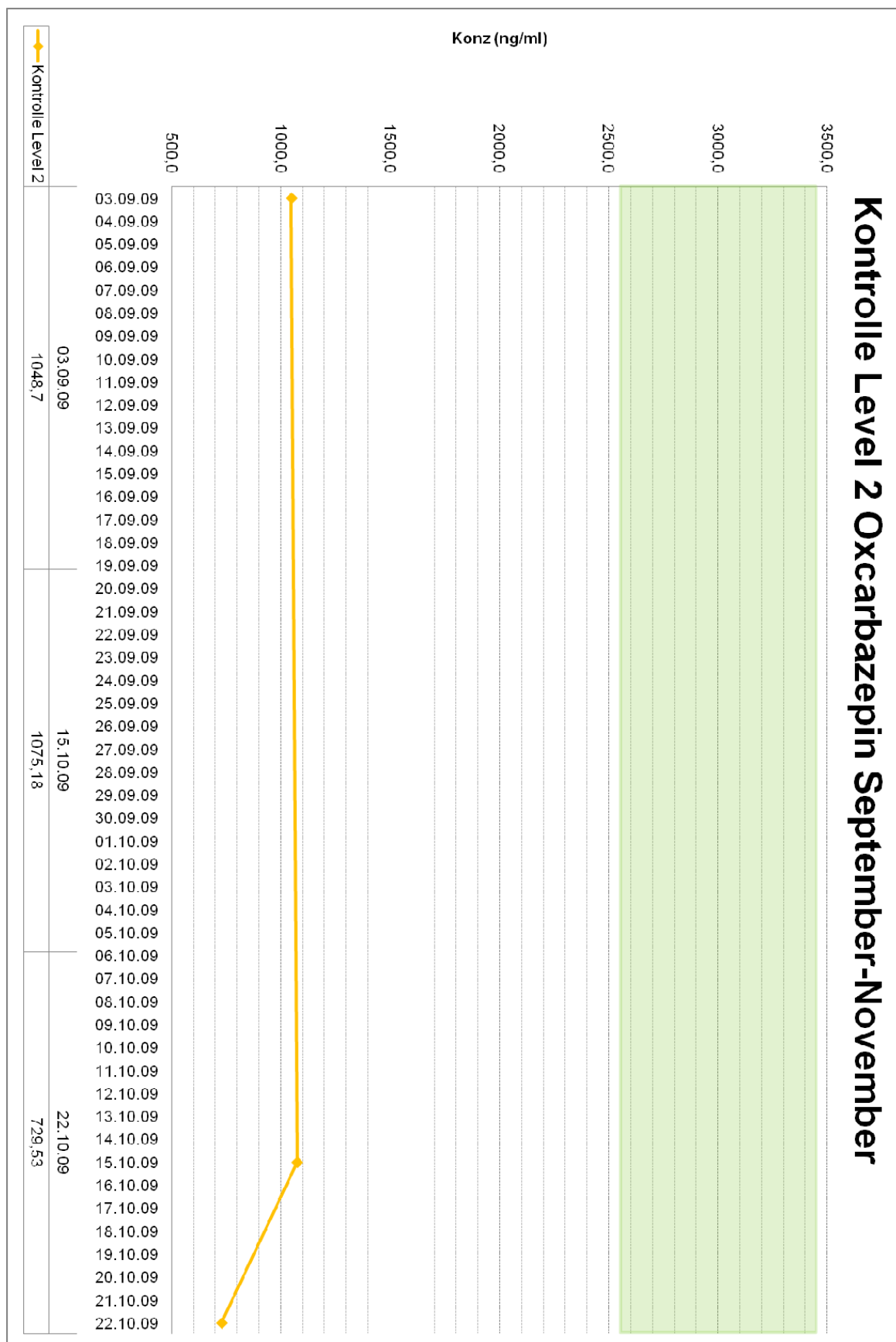


Abbildung 146: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin September-November (TDM 1b)

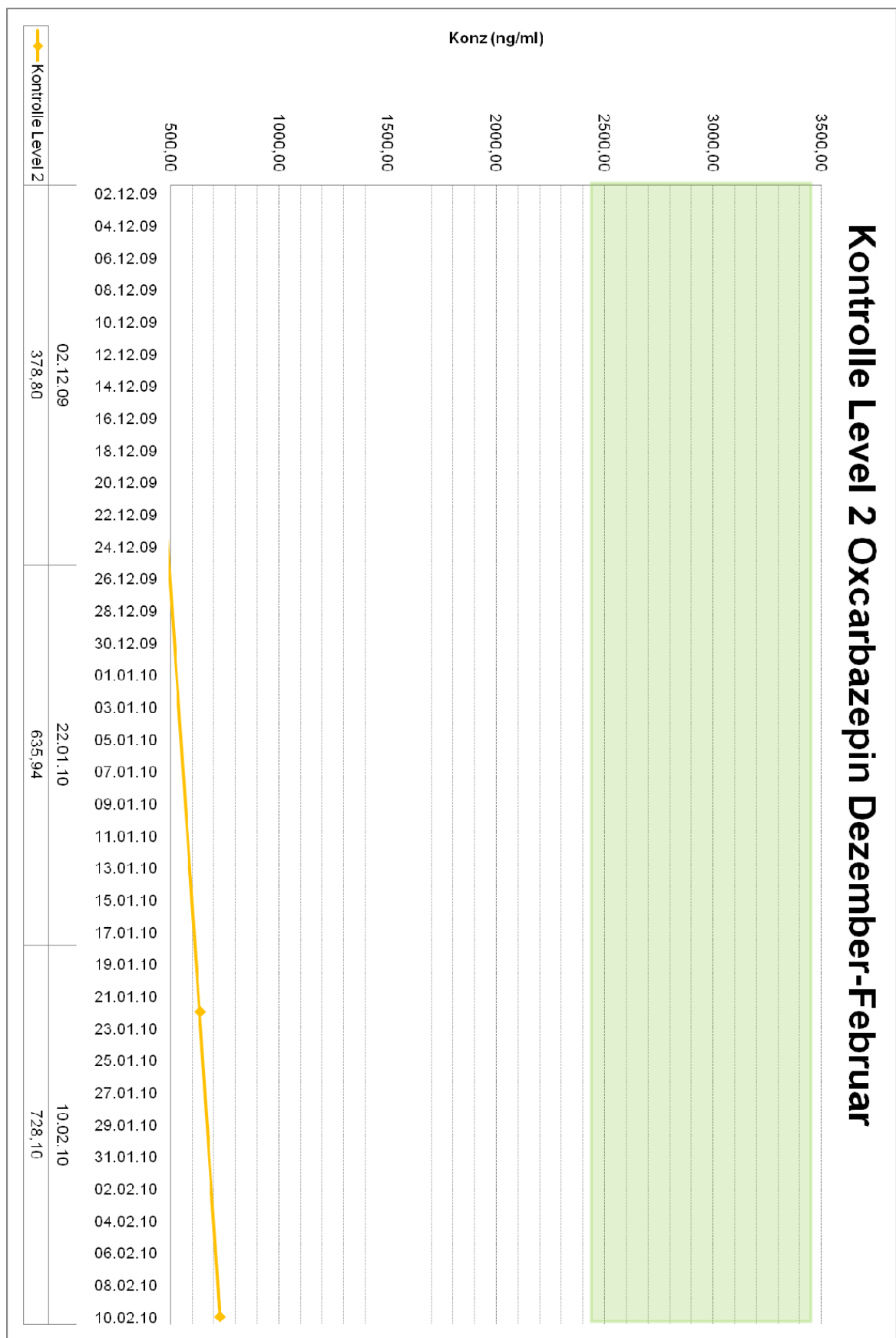


Abbildung 147: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin Dezember-Februar (TDM 1b)

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Die geschichtliche Entwicklung der Qualitätssicherung zeigt auf, welche große Verantwortung in der heutigen Zeit Laboratorien wie dem klinisch-pharmakologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg und deren Verantwortlichen und Mitarbeitern zukommt. Waren Messergebnisse in früheren Zeiten oft Produkte des Zufalls und in keiner Weise vergleichbar, werden heute Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen auf Grund der Richtlinien der Bundesärztekammer einem standardisierten und schriftlich vorgegebenen Verfahren unterworfen und sind damit auch zwischen verschiedenen Laboratorien vergleichbar [24], [26]. Allerdings erfordert die Umsetzung dieser Richtlinien sowohl enormen Arbeits- und Zeitaufwand als auch die Bereitschaft, langjährige Gewohnheiten und Arbeitsabläufe umzustellen und dem aktuellen Stand der Wissenschaft anzupassen.

Vor diese Herausforderung wurde das Regensburger Labor durch das Erscheinen der aktuell gültigen Rili-BÄK am 23. November 2007, in der erstmals die Wirkstoffkonzentrationsbestimmung von Psychopharmaka mit einbezogen ist, gestellt [26].

4.2 Verfahrensanweisungen

In Teil A der Rili-BÄK [26 S. A341-A347] wird unter anderem gefordert, den regelrechten Umgang mit Untersuchungsmaterial sowie die Abläufe der Prä- und Postanalytik zu dokumentieren. Obwohl nicht explizit so von der Richtlinie gefordert, haben sich Anweisungen über allgemeine Laborabläufe, die bei allen Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen gleich verlaufen, als äußerst hilfreich herausgestellt. Dementsprechend wurden im Rahmen dieser Arbeit Verfahrensanweisungen für Blutabnahme, Patientenprobenannahme, Pipettieren, Vorreinigung des Poolserums, Kalibrierung und Abfallentsorgung erstellt.

Hierbei wurde deutlich, dass man von vielen verschiedenen Quellen Informationen sammeln und anschließend zusammenfügen muss, um korrekte und vollständige Anweisungen verfassen zu können. Es zeigte sich beispielsweise, wie wichtig das Aufheben und Abheften aller Bedienungs- und Gebrauchsanweisungen in beschrifteten Ordnern ist, um diese jederzeit wiederfinden zu können. Des Weiteren sollten stets die aktuellen Produktkataloge der Firmen, von denen das Labor Waren bezieht,

vorhanden sein. In den Verfahrensanweisungen Pipettieren und Aufreinigung Poolserum sind Verbrauchsmaterialien erwähnt, welche in regelmäßigen Abständen vom Labor nachbestellt werden müssen. Um den Labormitarbeitern bei Bedarf ein schnelles und einfaches Bestellen zu ermöglichen, sind in diesen beiden Verfahrensanweisungen für alle in Frage kommenden Produkte tabellarisch die genaue Bezeichnung, die dazugehörige Bestell- bzw. Seriennummer, der Hersteller und der Aufbewahrungsort im Labor aufgelistet. Dies beschleunigt eine Nachbestellung wesentlich, da nicht lange in umfangreichen Katalogen nach einem einzigen bestimmten Produkt gesucht werden muss.

Allerdings ist hierfür eine sorgfältige und regelmäßige Überarbeitung notwendig. Sowohl Änderungen von Seiten des Herstellers, beispielsweise eine geänderte Bestellnummer, als auch von Seiten des Labors, zum Beispiel der Umstieg auf andere Produkte oder Hersteller, müssen sofort in den Tabellen ausgebessert werden. Das bedeutet, sobald sich Angaben für die Tabellen oder sonstige Laborabläufe ändern, müssen neue Versionen der betroffenen Verfahrensanweisungen erstellt werden.

Alle Verfahrensanweisungen befinden sich hierfür auf dem zentralen Server des Labors, sodass jeder berechtigte Mitarbeiter darauf zugreifen und gegebenenfalls eine Aktualisierung durchführen kann. Die verschiedenen Versionen werden jeweils durch das Datum im Dateinamen gekennzeichnet. Ältere Versionen sollten nicht gelöscht werden, sondern auf dem Server verbleiben, um die inhaltlichen Veränderungen nachvollziehen zu können. Die jeweils aktuellste Version einer Verfahrensanweisung muss im Labor jederzeit zur Verfügung stehen, ob in Papierform oder als digitales Dokument. Nur so ist langfristig ein fehlerfreies Arbeiten gesichert.

Bei Unsicherheiten bezüglich bestimmter Arbeitsschritte oder zum Einarbeiten von neuen Mitarbeitern stehen damit stets aktualisierte, auf die Richtlinie der Bundesärztekammer abgestimmte und trotzdem individuell auf das Regensburger Labor zugeschnittene Verfahrensanweisungen zum schnellen Nachlesen zur Verfügung.

Die Rili-BÄK fordert außerdem das Festlegen von Kriterien, wann eine Freigabe der Messergebnisse erfolgen kann bzw. unter welchen Umständen nicht [26 S. A346, Teil A]. Diese Verfahrensanweisung ist aktuell noch nicht vorhanden und sollte von einem Arzt und/oder Apotheker in Zusammenarbeit mit den TAs des Labors erstellt werden.

4.3 Arbeitsanweisungen

Alle Arbeitsschritte der Analytik im engeren Sinne, das heißt der Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen, in Form von standardisierten Arbeitsanweisungen vorliegen zu haben, ist eine weitere Forderung von Teil A der Rili-BÄK [26 S. A341-A347]. Dementsprechend wurden im Rahmen dieser Arbeit Anweisungen für die Konzentrationsbestimmung aller Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren, die vom Regensburger Labor gemessen werden können, erstellt.

Jede Arbeitsanweisung verfügt im ersten Teil über eine tabellarische Auflistung aller nötigen Geräte, Verbrauchsmaterialien und Reagenzien. Dabei wird der genauen Produktbezeichnung jeweils die Inventar-, Bestell- bzw. Seriennummer, der Hersteller und der Aufbewahrungsort im Labor zugeordnet. Bei Problemen mit einem Gerät oder falls Nachbestellungen nötig werden sollten, können bequem und schnell die erwünschten Produktinformationen nachgeschlagen werden. Man muss folglich weder die meist gut versteckten und klein gedruckten Seriennummern auf den Geräten suchen noch überfüllte Kataloge wegen eines kleinen Ersatzteils durchsuchen. Dies hat deutliche Zeitersparnis zur Folge und verhindert auch mögliche Fehler, die sich beispielsweise beim Zahlenablesen und handschriftlichen Notieren leicht einschleichen können. Wie aber bereits bei den Verfahrensanweisungen betont wurde, ist eine ständige Aktualisierung dieser Produktetabellen Voraussetzung dafür, dass effizient und fehlerfrei damit gearbeitet werden kann.

Anschließend werden in den Arbeitsanweisungen alle Schritte zur Herstellung von Eluenten, Stammlösungen und Standards detailliert beschrieben. Eine unerwartet große Herausforderung stellte dabei das Ausfindigmachen der Molaren Massen der jeweiligen Reinsubstanzen dar. Während zwar einige auf den dazugehörigen Sicherheitsdatenblättern der Firmen zu finden waren, konnten die Molaren Massen von anderen Substanzen trotz intensiver Nachforschung nur durch Neubestellung oder durch Errechnen aus den Summenformeln gewonnen werden. Bei Bedarf muss also nur noch in der entsprechenden Arbeitsanweisung nachgeschlagen und nicht mehr in unübersichtlichen Datenblättern oder Produktinformationen gesucht werden.

Während der Erstellung der ersten Versionen der Arbeitsanweisungen haben sich bereits Änderungen in den Untersuchungsverfahren ergeben. Besonders zu erwähnen ist der neu eingeführte kommerzielle Erwerb von Standards für die Kalibration der HPLC-Anlagen, was bedeutet, dass der lange und mühsam erarbeitete Abschnitt

über die Herstellung der Stammlösungen und Standards aus jetziger Sicht unnötig erscheint. Trotz allem ist dieser Teil keinesfalls als überflüssig anzusehen und sollte auch in aktualisierten Versionen enthalten sein. So können nämlich in Zukunft etwaige Ausfälle der kommerziell erworbenen Standards, wie zum Beispiel durch Lieferverzögerungen oder Qualitätsmängel, ohne größere Schwierigkeiten überbrückt werden. Anhand der Arbeitsanweisungen können kurzerhand eigene Standards hergestellt und damit der tägliche Laborbetrieb aufrecht erhalten werden.

Abschnitte über Analysenvorbereitung, Durchführung der Messung und Wartung vervollständigen die Arbeitsanweisungen. Sind alle Schritte bis einschließlich der Analysenvorbereitung problemlos nachvollziehbar und durchaus auch von einer fachfremden Person gut nachzuarbeiten, so stößt man bei der Messdurchführung und Wartung der HPLC-Anlagen an die Grenzen. Der richtige Umgang mit den HPLC-Anlagen bedarf unbedingt Fachkenntnis dieser Geräte. Daher können diese Arbeitsvorgänge nur nach Einweisung durch eine TA durchgeführt werden, worauf an den entsprechenden Stellen auch explizit hingewiesen wird.

Wie auch die Verfahrensanweisungen befinden sich die Arbeitsanweisungen auf dem zentralen Server des Labors, worauf jeder berechtigte Mitarbeiter zugreifen kann. Aktualisierte Versionen werden jeweils durch das neue Datum im Dateinamen gekennzeichnet. Ältere Versionen sollten keineswegs gelöscht, sondern auf dem Server belassen werden, damit die inhaltlichen Veränderungen nachvollziehbar bleiben. Die jeweils aktuellsten Versionen der Arbeitsanweisungen müssen, ob in Papierform oder als digitales Dokument, direkt an den entsprechenden Arbeitsplätzen zugänglich sein, sodass sie bei Unsicherheiten oder Fragen jederzeit schnell zur Hand sind.

Die exakte Auflistung jedes einzelnen Arbeitsschrittes, die für jede ausführende Person gleichermaßen gilt, zielt auf eine Standardisierung aller Arbeitsschritte und damit auf die Minimierung von Fehlerquellen ab. Stets gleiches Arbeiten führt zu konstanteren Ergebnissen und lässt Vergleiche der Messungen besser zu. Die Forderung der Rili-BÄK, ausführliche Verfahrens- bzw. Arbeitsanweisungen zu verfassen, kann man folglich als logische und notwendige Konsequenz der stets steigenden Ansprüche an Qualitätssicherung in Laboratorien betrachten.

4.4 Interne Qualitätssicherung

Ein grundsätzliches und wichtiges Anliegen aller Laboratorien ist die Richtigkeit, Verarbeitung und Sicherung ihrer Messdaten. Da die Rili-BÄK vor Erscheinen der aktuellen Auflage am 23. November 2007 in Bezug auf die interne Qualitätssicherung nicht alle Arten von Laboratorien in die Pflicht nahm (auch das Regensburger Labor war nicht betroffen), basierte in solchen Laboratorien die Datengewinnung, -auswertung und -sicherung möglicherweise auf jahrelanger Routine oder Vorlieben von Laborleitern/innen und war damit keinen festen Regeln unterworfen [24], [26]. Wenn zum Beispiel weder Art noch Menge der nötigen zu dokumentierenden Daten festgelegt sind, könnten verschiedene Mitarbeiter unterschiedliche Messgrößen als wichtig erachten. Möchte man aus solchen Sicherungen im Nachhinein vergleichende Daten gewinnen, bedeutet dies enormen Arbeits- und Zeitaufwand ohne Garantie auf Erfolg.

Sobald jedoch Laboratorien durch Richtlinien klare Vorgaben für die Art und den Umfang der internen Datengewinnung, -auswertung und -sicherung bekommen und diese auch entsprechend umsetzen, kann man von einem deutlich höheren Niveau an interner Qualitätssicherung ausgehen. Ergebnisse werden verlässlicher und Daten verschiedener Messtage desselben Untersuchungsverfahrens können mühelos miteinander verglichen werden.

Die aktuell gültige Rili-BÄK vom 23. November 2007 regelt klar den Einsatz und die Anwendung eines Kontrollprobensystems zur internen Qualitätssicherung [26 S. A345f, Teil B]. So sind zu Beginn jeder Messreihe Kontrollprobeneinzelmessungen mit bekannten Konzentrationen durchzuführen und deren Ergebnisse zu bewerten, entweder anhand laboratoriumsinterner Fehlergrenzen oder orientiert an vom Hersteller vorgegebenen Bereichen (Herstellerintervall). Mit dieser Vorgabe ist also eine erste Hürde in den Ablauf des Messverfahrens eingebaut. Sollte ein Kontrollprobeneinzelmesswert außerhalb der vorgegebenen Bereiche liegen, wird das Messverfahren zunächst gesperrt und die Ursache muss erforscht und - soweit möglich - beseitigt werden. Besonders wichtig ist hierbei eine sorgfältige Dokumentation, mit deren Hilfe man immer wiederkehrende Problemstellen in der Messmethodik ausfindig machen kann und damit gezielter auf Fehlersuche und -behebung eingehen kann.

Nach Beendigung jedes Kontrollzykluses, das heißt nach 15 Messreihen mit gleichartigen Kontrollproben bzw. maximal nach drei Monaten, muss aus den Messergebnissen der Kontrollprobeneinzelmessungen der relative quadratische Mittelwert der Messabweichung errechnet werden [26 S. A341, Teil A und S. A348f, Teil B]. Auch dieser Wert hat sich innerhalb vorgegebener Grenzen zu bewegen. Für einige Wirkstoffe bzw. Analyte sind die zulässigen Abweichungen tabellarisch aufgelistet in der Rili-BÄK [26 S. A350-A353, Teil B] zu finden. Die Wirkstoffe, die im klinisch-pharmakologischen Labor in Regensburg untersucht werden, sind nicht in der Tabelle aufgenommen und so müssen laboratoriumsinternen Fehlergrenzen berechnet werden [26 S. A348f, Teil B]. Diese laboratoriumsinternen Fehlergrenzen sollen immer innerhalb des vom Hersteller angegebenen Bereichs liegen. Sollten sie außerhalb liegen, darf kein Patientenmaterial mit diesem Untersuchungsverfahren gemessen werden. Stattdessen ist eine sorgfältige Fehlersuche und -beseitigung nötig und erst nachdem wieder eine zufriedenstellende Funktionalität des Messverfahrens nachgewiesen ist, dürfen erneut Patientenproben mit diesem Untersuchungsverfahren gemessen werden. Somit ist also eine zweite Hürde im Ablauf des Messverfahrens eingebaut. Wird sich streng an diese Vorgaben gehalten, garantieren sie eine gleichbleibend hohe Sicherheit bezüglich der Richtigkeit von gewonnenen Patientenmesswerten, was das oberste Ziel jedes Labors sein sollte.

Wie schwer es allerdings ist, alle Forderungen einzuhalten, wird am Beispiel des Regensburger Labors deutlich.

Die Vorgabe, zu Beginn jeder Messreihe eine Kontrollprobe zu messen, wird in der Regel erfüllt. Eine Ausnahme bildete zeitweise die Konzentrationsbestimmung von Duloxetin (TDM 3a), da es für diesen Wirkstoff erst seit Dezember 2009 kommerziell erwerbbare Kontrollproben gibt.

Dringender Handlungsbedarf besteht dagegen im sofortigen Abgleichen, ob die Messergebnisse der Kontrollproben im vom Hersteller vorgegebenen Intervall liegen oder nicht. Dementsprechend folgt die Messung von Patientenproben oder die Sperrung der Messreihe. Dies wird bisher nicht konsequent durchgeführt, sodass sich auch bei Werten, die außerhalb des Intervalls liegen, die Messung der Patientenproben anschließt. Hier entsteht im Regensburger Labor ein erster systematischer Fehler, der sich im Folgenden natürlich auch in den weiteren Berechnungen und Grafiken wider-

spiegelt. Um eine hohe Qualität der Messergebnisse zu gewährleisten, muss zukünftig an dieser Stelle also eine strenge Zwischenkontrolle stattfinden.

Die Frage, warum regelmäßig Kontrollprobenwerte außerhalb der vorgeschriebenen Intervalle liegen, lässt sich pauschal nicht beantworten. In Betracht ziehen muss man zum einen die Säulen der HPLC-Anlagen, welche Verbrauchsgegenstände sind und möglicherweise mit steigendem Alter zu ungenauen Messergebnissen führen. Folglich ist eine genaue Dokumentation der Säulenwechsel, wie es im Regensburger Labor bereits gehandhabt wird, für das Aufspüren von Fehlern aufgrund gealterter Säulen unerlässlich. Des Weiteren kann die Injektornadel der HPLC-Anlage verstopft sein und damit zu wenig Probenmaterial für die Messung einspritzen. Nicht zu vergessen sind auch Einflüsse von Temperaturschwankungen auf die Genauigkeit von Messungen. Das Regensburger Labor war in einem Container ohne Wärmeisolierung untergebracht, was im Sommer häufig extreme Hitze und im Winter sehr niedrige Temperaturen im Labor bedeutete. Auch wenn das Ausmaß des Temperatureinflusses auf die Regensburger Messungen nicht exakt quantifizierbar war, steht außer Frage, dass dieser Störfaktor die gesamte Arbeit im Labor enorm beeinträchtigt und unnötig erschwert hat. Unter anderem aus diesem Grund fand im November 2010 ein Umzug des klinisch-pharmakologischen Labors in einen Forschungsneubau statt.

Des Weiteren schreibt die Rili-BÄK bei Messungen von Patientenproben zwei Kontrollprobeneinzelmessungen in 24 Stunden und spätestens nach 16 Stunden vor [26 S. A348, Teil B]. Soweit im Handel verfügbar wird die abwechselnde Verwendung von Kontrollproben mit mindestens zwei unterschiedlichen Zielkonzentrationen verlangt. Im Regensburger Labor wird das bisher nur bedingt eingehalten. Während bei den Messverfahren TDM 1a, TDM 1b, TDM 2, TCA und BZD gemäß der Richtlinie in jeder Messreihe zwei Kontrollproben mit unterschiedlicher Zielkonzentrationen zum Einsatz kommen, wird dies bei den Messverfahren TDM 3a und TDM 3b nicht permanent eingehalten. Bei den Konzentrationsbestimmungen von Duloxetine (TDM 3a) gab es bis zum Dezember 2009 keine kommerziell erwerbbaaren Kontrollproben. Auch nach diesem Zeitpunkt konnte nur mit einer Serumkontrolle mit einer bestimmten Zielkonzentration gearbeitet werden, da nur diese zur Verfügung steht.

Um anschließend die Ergebnisse aus jeder Messreihe festhalten zu können, musste zunächst eine standardisierte Tabelle erstellt werden. Dies wurde in Form einer Exceltabelle (siehe auch Abbildung 3) umgesetzt, in der dem Datum zugeordnet die Messergebnisse der Kontrollproben mit Retentionszeit (Ret.Time), Höhe (Height) und Konzentration (Amount) einer Wirkstoffkonzentrationsbestimmung eingetragen werden können. Zusätzlich werden darin die vorgegebenen Konzentrationen der Kontrollproben, Wellenlänge der Messung, Angaben zu den Säulen und zum Herstellungszeitpunkt der Standards und internen Kontrollen vermerkt. Problematisch ist hierbei der hohe Zeitaufwand der Dokumentation für die Labormitarbeiter, da die Messergebnisse nicht direkt aus dem Softwareprogramm Chromeleon, sondern nur über eine Zwischenspeicherung in die Exceltabelle eingetragen werden können.

Anhand dieser Daten werden jeweils für den Zeitraum eines Kontrollzykluses Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, quadratischer Mittelwert der Messabweichung, systematische Messabweichung und die relative laboratoriumsinterne Fehlergrenze nach Rili-BÄK berechnet [26 S. A341ff, Teil A und S. A348f, Teil B]. Im Regensburger Labor wurde zwischen März 2009 und Februar 2010, das heißt im Zeitraum der Datensammlung für diese Arbeit, die Dauer eines Kontrollzykluses auf drei Monate festgelegt. Bisher sind die Berechnungen im Regensburger Labor allerdings mit erheblichem Aufwand verbunden, da die Ergebnisse vom Softwareprogramm Chromeleon bisher noch nicht automatisch geliefert werden, sondern einzeln anhand des Excelprogramms berechnet werden müssen. Eine zukünftige Automatisierung der Berechnungen mittels entsprechender Programmierung wäre an dieser Stelle überaus sinnvoll und zeitsparend.

Neben diesem Problem sind im Rahmen der Berechnungen noch weitere aufgetaucht. Wie bereits erwähnt wurden häufig Messreihen weitergeführt, obwohl sich der Wert der Kontrollprobeneinzelmessung zu Beginn der Messreihe nicht innerhalb des zulässigen Intervalls bewegte. Bei fast keinem Wirkstoff, betrachtet über die gesamten 12 Monate, sind nur zulässige Kontrollprobeneinzelmesswerte in die Berechnungen eingeflossen, sondern stets auch unzulässige Werte außerhalb des vom Hersteller erlaubten Intervalls. Insbesondere bei den laboratoriumsinternen Fehlergrenzen kommt es häufig zu Überschreitungen der vorgegebenen Grenzen. Die laboratorium-

sinernen Fehlergrenzen sollten gemäß Rili-BÄK innerhalb des vom Hersteller vorgegebenen Bereichs liegen [26 S. A348f, Teil B].

Anhand folgender Beispiele kann dieser Sachverhalt erklärt werden.

Bei den Messergebnissen der Serumkontrollen von Nordoxepin (siehe Tabelle 23 und Tabelle 24) gibt es nur einen nichtrichtlinienkonformen Wert und alle laboratoriumsinternen Fehlergrenzen befinden sich so innerhalb des vom Hersteller vorgegebenen Bereichs (~20%). Der grafische Verlauf der Kontrollproben stellt sich so ohne größere Abweichungen vom Zielwert und innerhalb des Herstellerintervalls dar (siehe Abbildung 86 bis Abbildung 93).

Auch bei den Kontrollen Level 2 von Venlafaxin im TDM 2-Verfahren sind nur sehr wenige nichtrichtlinienkonforme Werte in die Berechnungen eingeflossen und so befinden sich alle laboratoriumsinternen Fehlergrenzen innerhalb des vom Hersteller vorgegebenen Bereichs (siehe Tabelle 32). Dadurch stellt sich auch der grafische Verlauf ideal dar (siehe Abbildung 122 bis Abbildung 125).

Die Problematik extrem großer laboratoriumsinterner Fehlergrenzen hingegen wird beim Wirkstoff Citalopram deutlich. Betrachtet man die Werte der Kontrolle Level 2 (siehe Tabelle 5), so erkennt man, dass nur im ersten Zeitraum die laboratoriumsinterne Fehlergrenze innerhalb des vom Hersteller vorgegebenen Bereichs liegt. In den beiden darauffolgenden Zeiträumen überschreitet der Wert der laboratoriumsinternen Fehlergrenze den des Herstellerbereichs, verursacht durch wenige extrem schlechte Werte. Vergleicht man das mit dem grafischen Verlauf der Kontrollproben, so findet man wie erwartet im ersten Zeitraum keine vom Intervall abweichenden Kontrollprobeneinzelmesswerte (siehe Abbildung 17). Die beiden darauffolgenden Zeiträume dagegen enthalten einzelne Kontrollprobeneinzelmesswerte, die weit außerhalb des vom Hersteller angegebenen Intervalls liegen (siehe Abbildung 18 und Abbildung 19).

Bei den Kontrollen Level 1 und Level 2 von Oxcarbazepin (siehe Tabelle 37 und Tabelle 38) stellte sich heraus, dass sich der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum hinweg abbaut und dadurch die sehr schlechten Messergebnisse entstehen. Die TAs des Labors arbeiten momentan noch an einer Lösung des Problems.

Bei konsequenter Einhaltung der Rili-BÄK sollten in Zukunft idealerweise die selbstberechneten laboratoriumsinternen Fehlergrenzen als Vergleichsintervalle für die

Kontrollprobeneinzelmessungen und den relativen quadratischen Mittelwert der Messabweichung dienen.

Des Weiteren ist auch die momentane Lösung, einen Kontrollzyklus generell auf drei Monate festzulegen, keineswegs ideal, da die Anzahl an Patientenproben stark zwischen den verschiedenen Wirkstoffen variiert. Vielmehr sollte versucht werden, entsprechend der Rili-BÄK einen Kontrollzyklus durch die letzten 15 Messreihen mit gleichartigen Kontrollproben zu definieren und nur dann durch maximal drei Monate, wenn deutlich weniger als 15 Messreihen in dieser Zeit vorliegen [26 S. A341, Teil A]. Bei Wirkstoffen mit hoher Messfrequenz (mindestens 15 Messungen in drei Monaten wie beispielsweise bei Duloxetin (TDM 3a)) sollten Berechnungen nach 15 Messreihen anstatt nach drei Monaten durchgeführt werden. Dabei entstand die Idee, nach jeder Messreihe die Berechnung anhand der jeweils letzten 15 Messreihen zu erstellen. Das würde bedeuten, dass nach jeder und nicht nur nach jeder 15. Messreihe berechnete Werte zur Auswertung und kritischen Begutachtung zur Verfügung stünden. Dieser Idee der dynamischen Werteberechnung folgend wurde ein Prototyp (siehe Abbildung 148) entworfen, der automatisch alle gewünschten Werte, basierend auf den jeweils letzten 15 Messreihen, ausrechnet. Dieser Prototyp befindet sich ebenfalls auf dem Server des Labors.

1	A	B	C	AB	AC	AD	AE	AF	AG
2		Messwert	Messwert	laborinterne Fehlergrenze		laborinterne Fehlergrenze			
3		Kontrolle Level I	Kontrolle Level II	Kontrolle Level I		Kontrolle Level II			
4				in %		in %			
5	03.03.09	61,85	328,61						
6	10.03.09	65,59	332,58						
7	17.03.09	59,00	333,65						
8	24.03.09	57,36	324,12						
9	31.03.09	55,03	324,75						
10	07.04.09	52,46	320,78						
11	14.04.09	60,97	321,25						
12	21.04.09	62,61	346,40						
13	28.04.09	62,49	329,57						
14	05.05.09	61,16	321,49						
15	12.05.09	61,92	323,49						
16	19.05.09	61,76	332,88						
17	26.05.09	63,68	326,04						
18	02.06.09	64,06	338,79						
19	09.06.09	60,55							
20	18.06.09	63,89	324,98		10,37	17,13%		25,56	8,11%
21	23.06.09	61,09	317,20		10,34	17,09%		26,67	8,47%
22	30.06.09	61,07	328,66		9,62	15,90%		26,27	8,34%
23	07.07.09	62,79	324,08		9,67	15,99%		25,60	8,13%
24	14.07.09	59,46	315,91		9,35	15,46%		26,70	8,48%
25	21.07.09	61,70	318,76		8,11	13,40%		27,17	8,63%
26	28.07.09	63,10	330,64		4,18	6,91%		27,30	8,67%
27	04.08.09	57,74	335,05		5,18	8,56%		28,03	8,90%
28	11.08.09	59,66	306,02		5,34	8,82%		26,96	8,56%
29	18.08.09	45,91	317,92		12,84	21,22%		26,90	8,54%
30	25.08.09	64,91	334,78		13,24	21,89%		28,31	8,99%
31	01.09.09	49,79	333,40		15,57	25,73%		29,24	9,28%

Abbildung 148: Ausschnitt Prototyp dynamische Werteberechnung

Idealerweise sollte ein solches Programm, ob vom Softwareprogramm Chromeleon unterstützt oder von Mitarbeitern des Regensburger Labors selbst programmiert, für alle betroffenen Wirkstoffe vorhanden sein. Langfristige Tendenzen und schleichende Abweichungen in den Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen könnten auf diese Weise leichter erkannt und nachvollzogen werden. Dieses Prinzip der dynamischen Werteberechnung ist allerdings wie bereits erwähnt eine selbst entwickelte Idee und daher nicht in der Rili-BÄK festgehalten.

Problematisch gestaltet sich auch der Umgang mit Wirkstoffen, welche nur selten von behandelnden Ärzten eingesetzt und folglich auch nur selten vom Regensburger Labor gemessen werden. Laut Rili-BÄK entfällt die Berechnung des quadratischen Mittelwerts der Messabweichung und die grafische Darstellung für alle Wirkstoffe, die weniger als 15 Mal in drei Monaten gemessen werden [26 S. A349, Teil B]. Dazu zählen beispielsweise die Wirkstoffe 10-OH-Carbazepin und Oxcarbazepin (TDM 1b) mit nur 4 bis 8 Messungen in drei Monaten. Bei den Wirkstoffen der TDM 1a-, TDM 2- und TCA-Gruppe gibt es meist 10 bis 15 Messungen in drei Monaten.

Aber auch hier wurde der Wunsch laut, aus mehreren Einzelmessungen Werte zu berechnen, um die Fehlererkennung in der Konzentrationsbestimmung zu erleichtern. So entschied man sich, wenn möglich, auch für diese Wirkstoffe Berechnungen für jeweils drei Monate zu durchzuführen.

Bei Wirkstoffen, die mit dem TDM 1a- oder dem TDM 2-Verfahren gemessen werden, ist dies ohne größere Schwierigkeiten umzusetzen. Hier wurden nämlich im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2010 stets Kontrollproben derselben Charge verwendet, das heißt alle Kontrollprobenmessungen konnten miteinander verglichen und in Berechnungen zusammengefasst werden. Obwohl weniger als 15 Messungen als Grundlage dienten, konnten trotz allem aussagekräftige Berechnungen über jeweils drei Monate erstellt werden.

Durch eine Chargenumstellung Anfang August 2009 sind die Messergebnisse der Wirkstoffe der TCA-Gruppe nicht vergleichbar und so beziehen sich der berechnete Mittelwert, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient, QUAMM und die laboratoriumsinternen Fehlergrenzen des Zeitraum Juni 2009 bis August 2009 auf die gemessenen Werte von Juni und Juli. Hier zeigt sich auch wie wichtig eine sorgfältige Dokumentation ist. Wäre die Chargenumstellung und damit die veränderten Her-

stellerintervalle nicht eindeutig nachvollziehbar gewesen, wären die Messergebnisse und Berechnungen verfälscht.

Insgesamt wäre für alle Wirkstoffe mit geringer Messfrequenz die dynamische Berechnung nach je 15 Messreihen eine alternative Lösung.

Von der aktuellen Rili-BÄK wird wie oben schon erwähnt die grafische Darstellung des Kontrollprobenverlaufs gefordert, wobei dies wiederum nur für Wirkstoffe verpflichtend ist, die mindestens 15 Mal in drei Monaten gemessen werden [26 S. A348f, Teil B]. Im Regensburger Labor wurden im Zeitraum von März 2009 bis Februar 2010 für alle Wirkstoffe Abbildungen mit dem grafischen Verlauf der Kontrollproben erstellt, selbst wenn wie oben bereits erläutert viele Wirkstoffe eine geringere Messfrequenz als 15 Messungen in drei Monaten haben. Anhand der Abbildungen werden die Werte der Kontrollprobeneinzelmessungen anschaulich dargestellt und für jedermann ist auf den ersten Blick ersichtlich, ob sie sich stets im vorgegebenen Intervall bewegen. Wie bereits im Zusammenhang mit der Gewinnung und Bewertung der Kontrollprobeneinzelmessungen erwähnt wurde, basieren die hier dargestellten Kontrollprobenverläufe auf Werte, die sowohl innerhalb als auch außerhalb des geforderten Intervalls liegen. Dies wiederum liegt am zu wenig konsequenten Umsetzen der Forderungen der Rili-BÄK.

Insgesamt betrachtet wird im Regensburger Labor noch nicht streng genug nach der Rili-BÄK gearbeitet, was dank der 24-monatigen Übergangsregelung auch noch nicht verpflichtend ist. Das Hauptproblem besteht darin, dass Werte, die auf nicht regelkonforme Art und Weise entstanden sind, auch in der Folge nicht mehr entsprechend der Richtlinien bewertet werden können. Besonders klar wird dies an folgendem Beispiel: Zu Beginn einer Messreihe erhält man einen Kontrollprobeneinzelmesswert, der außerhalb des zulässigen Bereichs des Herstellers liegt und damit eine Sperrung der Messreihe nach sich ziehen müsste. Ungeachtet dessen wird die Messreihe fortgesetzt und am Ende werden die üblichen Standardberechnungen durchgeführt. Die laboratoriumsinterne Fehlergrenze wird durch den Folgefehler zu hoher Wahrscheinlichkeit außerhalb des vorgegebenen Bereichs liegen, was nach Rili-BÄK wiederum zu einer Sperrung der Messergebnisse, das heißt keine Freigabe an die behandelnden Ärzte, führen müsste. Schon ein einziger zu stark abweichender Kontrollproben-

wert kann also die Arbeit von Wochen bis Monaten zerstören, da er in allen darauf aufbauenden Berechnungen und Grafiken zu weiteren Verfälschungen führt. Unter diesen Voraussetzungen ist natürlich keine Bewertung gemäß der Rili-BÄK mehr möglich.

Im Hinblick auf das baldige Ende dieser Übergangsregelung sollten also ab sofort, aufbauend auf den im Rahmen dieser Arbeit geschaffenen Grundlagen, die Vorgaben der Richtlinie bis ins Detail verwirklicht werden. Auf die enttarnten Schwachstellen kann von den Labormitarbeitern in Zukunft aktiv geachtet werden, was bei konsequenter Umsetzung zu einer drastischen Senkung von Fehlern in den Messverfahren führen wird. Werden diese Voraussetzungen erfüllt, steht einer hochwertigen internen Qualitätssicherung in Regensburg in naher Zukunft nichts mehr im Wege.

5 Zusammenfassung

Stetig wachsende Ansprüche an Qualität und Sicherheit in jeglichen Bereichen unserer Gesellschaft nehmen auch pharmakologische Laboratorien immer stärker in die Pflicht. Im Rahmen dieser Arbeit werden grundlegende Forderungen der aktuellen Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, die am 23. November 2007 erschienen ist, für das klinisch-pharmakologische Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg umgesetzt.

Zunächst wurden alle Arbeitsschritte bei den Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen von Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren genau und leicht verständlich dokumentiert. Danach wurden diese in allgemeine und spezielle Arbeitsschritte unterteilt. Allgemeine Arbeitsschritte sind bei jeder Wirkstoffkonzentrationsbestimmung gleich durchzuführen. Demgegenüber sind spezielle Arbeitsschritte abhängig vom zu bestimmenden Wirkstoff durchzuführen.

Für allgemeine Arbeitsschritte wurden sogenannte Verfahrensanweisungen erstellt. Somit stehen nun individuell auf das Regensburger Labor abgestimmte Verfahrensanweisungen für Abfallentsorgung, Blutabnahme, Patientenprobenannahme, Kalibrierung der HPLC, Pipettieren und Aufreinigung Poolserum zur Verfügung.

Für die speziellen Arbeitsschritte wurde für jeden einzelnen Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva und Stimmungsstabilisatoren eine sogenannte Arbeitsanweisung verfasst.

Neben diesen Verfahrens- bzw. Arbeitsanweisungen spielt die interne Qualitätssicherung eine zentrale Rolle in der aktuellen Rili-BÄK. Zur internen Qualitätssicherung werden bei allen Messreihen zu Beginn und gegebenenfalls erneut während des Verlaufs der Messung kommerziell erworbene Kontrollproben mit bekannten Konzentrationen mitgemessen. Die Werte der Kontrollprobeneinzelmessungen werden überprüft, ob sie in den vom Hersteller der Kontrollproben angegebenen zulässigen Intervallen liegen. Falls sich dabei gewonnene Werte außerhalb der vorgegebenen Grenzen bewegen, muss die Messreihe gestoppt werden und sich eine Fehlersuche anschließen. Liegen die Kontrollprobeneinzelmesswerte innerhalb des Herstellerintervalls, dürfen die gemessenen Werte der Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen an die anfordernden Institute bzw. Ärzte freigegeben werden.

Zur Dokumentation der Messergebnisse der Kontrollproben wurden übersichtliche Exceltabellen erstellt, in die die gewonnenen Werte regelmäßig eingetragen werden. Diese Daten dienen dann als Grundlage für die Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung, Variationskoeffizient, quadratischen Mittelwert der Messabweichung und relativen laboratoriumsinternen Fehlergrenzen nach Rili-BÄK sowie der grafischen Darstellung des Verlaufs der Kontrollprobeneinzelmesswerte.

Im Rahmen dieser Arbeit sind aus den Messergebnissen der Kontrollproben von März 2009 bis Februar 2010 für einen Zeitraum von jeweils drei Monaten die genannten Berechnungen durchgeführt und in Tabellen dokumentiert worden. Des Weiteren wurden für dieselben Zeiträume Liniendiagramme mit Hilfe des Softwareprogramms Excel erstellt, die den Verlauf der Kontrollprobeneinzelmesswerte grafisch wiedergeben.

Zwischen März 2009 und Februar 2010, also noch während der 24-monatigen Übergangsregelung der aktuellen Rili-BÄK, wurde die Richtlinie der Bundesärztekammer im klinisch-pharmakologischen Labor in Regensburg nur zum Teil korrekt umgesetzt. Einige Forderungen der Richtlinie sind bereits realisiert, wie die Erstellung der Arbeits- und Verfahrensanweisungen und die Dokumentation der Messergebnisse der Kontrollproben. In Bezug auf die Umsetzung der internen Qualitätssicherung allerdings ist das Labor noch nicht auf dem Stand der aktuellen Richtlinie. Häufig sind nicht richtlinienkonforme Messergebnisse in die Berechnungen eingeflossen, wodurch es zu Überschreitungen der vorgegebenen Grenzen gekommen ist. Deshalb muss in Zukunft die sofortige Bewertung der Kontrollprobeneinzelmesswerte einschließlich aller sich daraus ergebenden Konsequenzen noch deutlich strenger nach den Vorgaben der Richtlinie durchgeführt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sind dem Regensburger Labor also die Grundlagen für die Umsetzung der Rili-BÄK geschaffen worden, aber ständige Aktualisierungen und noch konsequenteres richtlinienkonformes Arbeiten sind in Zukunft unabdingbar, um ein hohes Maß an Qualitätssicherung zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis

- [1]. **Rothschuh, K. E.** Von der Viersäftelehre zur Korpuskeltheorie des Blutes.
in: v. Boroviczény, K.-G.; Schipperges, H.; Seidler, E.; (Hrsg.). Einführung in die Geschichte der Hämatologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1974, S. 31-43. ISBN: 9783134664011
- [2]. **Schulze, Birgit.** Ex vivo-Veränderungen von Parametern des Stoffwechselprofils im Rinderblut – Ein Beitrag zur Entwicklung von Qualitätsstandards für die Blutentnahme beim Rind.
in: Homepage der Freien Universität Berlin, Dissertationen Online.
Stand: 10. 02. 2010. [Zitat vom: 21. 05. 2011]
http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000006136/02_Literatur.pdf;jsessionid=153039039A9EBBEB6BA4607723E9EDB8?hosts=
- [3]. **Gerabek, Werner E.; Haage, Bernhard D.; Keil, Gundolf; Wegner, Wolfgang.**
Enzyklopädie Medizingeschichte. Stichwort Blut von Irmgard Müller, Stefan Schulz.
Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 2005. S. 190-193. ISBN 3110157144
- [4]. **Boyle, Robert.** Memoirs for the natural history of human blood.
in: Homepage des Royal College of Physicians of Edinburgh. The Sibbald Library.
Stand: 2011. [Zitat vom: 27. 05. 2011]
<http://www.rcpe.ac.uk/library/exhibitions/blood-types/>
- [5]. **Seidler, E.** Medizin und Hämatologie im ausgehenden 18. und beginnenden 19. Jahrhundert.
in: v. Boroviczény, K.-G.; Schipperges, H.; Seidler, E.; (Hrsg.). Einführung in die Geschichte der Hämatologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1974, S. 44-57. ISBN: 9783134664011

- [6]. **Roleff, Sabine.** Klinische Evaluierung des automatischen Blutzellzählgerätes CA530 -VET durch Vergleich mit dem CELL-DYN 3500 und Standardmethoden für die Tierarten Hund, Katze und Pferd.
in: Homepage der Freien Universität Berlin, Dissertationen Online.
Stand: 28. 02. 2010. [Zitat vom: 21. 05. 2011]
http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000001921/05_lit.pdf;jsessionid=818322B51F45D355A1AD3F93942C9FDA?hosts=
- [7]. **Schmidgen, Henning.** Labor.
in: European History Online (EGO), published by the Institute of European History (IEG). Stand: 03. 01. 2011. [Zitat vom: 13. 05. 2011]
<http://www.ieg-ego.eu/en/threads/crossroads/knowledge-spaces/henning-schmidgen-labor>
- [8]. **Stowasser, J. M., Petschenig, M. und Skutsch, F.** Stowasser - Lateinisch-Deutsches Schulwörterbuch.
München: R. Oldenbourg Verlag, 1998. ISBN 3486134051
- [9]. Homepage von Duden.de. *Duden online.* Verlags Bibliographisches Institut GmbH
Stand: 2011. [Zitat vom: 22. 05. 2011]
<http://www.duden.de/rechtschreibung/Laboratorium>
- [10]. **Wenzlhuemer, Roland.** Die Geschichte der Standardisierung in Europa.
in: European History Online (EGO), published by the Institute of European History (IEG). Stand: 03. 12. 2010. [Zitat vom: 13. 05. 2011]
http://www.ieg-ego.eu/de/threads/transnationale-bewegungen-und-organisationen/internationalismus/roland-wenzlhuemer-die-geschichte-der-standardisierung-in-europa/?searchterm=standardisierung&set_language=de
- [11]. **Bauer, Kurt.** Zur Geschichte der Photometrie.
Labor aktuell. Ausgabe 1, 2002, S. 1-10

- [12]. Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts. *Geschichte des Paul-Ehrlich-Instituts*.
Stand: 02. 08. 2004. [Zitat vom: 29. 03. 2010]
http://www.pei.de/cln_170/nn_154438/DE/institut/geschichte/geschichte-node.html?__nnn=true
- [13]. Homepage von Instand e.V. - Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. *Kurze Geschichte von INSTAND e.V.*
[Zitat vom: 11. 03. 2010.]
<http://www.instandev.de/ueber-instand-ev/historie/>
- [14]. **Dornblüth, Otto**. Klinisches Wörterbuch.
in: Homepage von textlog.de Historische Texte und Wörterbücher.
Stand: 19. 05. 2010. [Zitat vom: 27. 05. 2011]
<http://www.textlog.de/14475.html>
- [15]. **Gerabek, Werner E.; Haage, Bernhard D.; Keil, Gundolf; Wegner, Wolfgang**.
Enzyklopädie Medizingeschichte. Stichwort Blut von Irmgard Müller, Stefan Schulz.
Berlin: Walter de Gruyter Verlag , 2005. S. 193. ISBN 3110157144
- [16]. Homepage von Instand e.V. - Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V.
[Zitat vom: 11. 03. 2010]
http://www.instandev.de/uploads/tx_nfextsymposdownloads/01_-_Prof._Heimpel.pdf
- [17]. Homepage von Instand e.V. - Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. *Was ist INSTAND e. V.?*
[Zitat vom: 11. 03. 2010]
<http://www.instandev.de/ueber-instand-ev/>
- [18]. **Geiger, Walter und Kotte, Willi**. Handbuch Qualität, Grundlagen und Elemente des Qualitätsmanagements: Systeme - Perspektiven.
Wiesbaden: Vieweg Verlag, 2008. S. 357-362. ISBN: 9783834802736

- [19]. Homepage der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh).
Gesellschaft, Ringversuchsleitung.
[Zitat vom: 30. 03. 2010]
<http://www.gtfch.org/cms/index.php/ringversuchsleitunggtfch>
- [20]. Homepage von ARVECON. *Externe Qualitätskontrolle - GTFCh.*
[Zitat vom: 30. 03. 2010]
<http://www.pts-gtfch.de/>
- [21]. Homepage des RfB - Referenzinstitut für Bioanalytik. *Über das RfB.*
[Zitat vom: 30. 03. 2010]
http://www.dgkl-rfb.de/4daction/ueber_das_rfb/00000000000000000000
- [22]. Homepage der DGKL - Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. *Geschichte der DGKL.*
[Zitat vom: 30. 03. 2010]
http://www.dgkl.de/PA100015_DE_VAR100?sid=B233W4otT051
- [23]. **Brüggemann, Manfred.** Neues Konzept zur Qualitätssicherung aller Laboruntersuchungen.
in: Homepage der Bundesärztekammer.
Stand: 01. 04. 2008. [Zitat vom: 29. 03. 2010]
<http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=1.120.121.1047.6094>
- [24]. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.
Deutsches Ärzteblatt. Jg. 98, 19. 10. 2001, Heft 43, S. A2747-A2759
- [25]. **Michelsen, Andrea.** Die neue RiliBÄK - B1.
in: Homepage der Radiometer GmbH.
Stand: 26. 03. 2009. [Zitat vom: 11. 03. 2010]
<http://www.radiometer.de/ECCDBF6F-B372-48FC-B7F8-D5A9F7A257E8>
- [26]. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen.
Deutsches Ärzteblatt. Jg. 105, 15. 02. 2008, Heft 7, S. A341-A355

- [27]. **TDM-Gruppe der AGNP, Vorsitzender Prof Dr. C. Hiemke.** Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie.
in: Homepage der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP).
 Stand: 2010. [Zitat vom: 03. 03. 2010]
http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/Arbeitsgruppen/TDM_flyer.pdf
- [28]. **Hiemke, Christoph.** Therapeutisches Drug Monitoring von Antidepressiva und Antipsychotika.
Laboratoriums Medizin. 2004, Band 28, Heft 4, S. 326-333
- [29]. **Laux, G.; Baumann, P.; Hiemke, C.; The TDM group of the AGNP.** Therapeutic drug monitoring of antidepressants - clinical aspects.
Journal of Neural Transmission. 2007, 72, S. 261-267
- [30]. **Baader, Wolfgang.** Therapeutisches Drug Monitoring bei Antipsychotika.
Band 7 in der Reihe von Ekkehard Haen (Hrsg.). Klinische Pharmakologie.
 Pentling: Saska Verlag, 2009. S. 15-19. ISBN 9783935120142
- [31]. **Haen, E.; Greiner, C.; Bader, W.; Wittmann, M.**
 Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung, Ergänzung
 therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche.
Der Nervenarzt. 2008, 5: S. 558-566
- [32]. **Haen, Ekkehard.** Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung von
 Wirkstoffkonzentrationsmessungen zur Therapieleitung.
Psychopharmakotherapie. 2005, 12: S. 138-142
- [33]. **Baumann, P., Hiemke, C. und Ulrich, S. et al.** The AGNP-TDM Expert Group
 Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry.
Pharmacopsychiatry. 2004, 37: S. 243-265
- [34]. **Greiner, Christine Ursula.** Aufbau eines TDM-Labors zur Individualisierung der
 Psychopharmakotherapie von Patienten mit affektiven Störungen.
Band 5 in der Reihe von Ekkehard Haen (Hrsg.). Klinische Pharmakologie.
 Pentling: Saska Verlag, 2008. S. 31-33. ISBN 9783935120104

- [35]. **Hiemke, C.; Baumann, P.; Laux, G.; Kuss, H.-J.** Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie.
Psychopharmakotherapie. 2005, 12. Jahrgang, Heft 5, S.166-182
- [36]. **Hallbach, Jürgen.** Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006. S. 39f. ISBN 9783131063427
- [37]. **Greiner, Christine Ursula.** Aufbau eines TDM-Labors zur Individualisierung der Psychopharmakotherapie von Patienten mit affektiven Störungen.
Band 5 in der Reihe von Ekkehard Haen (Hrsg.). Klinische Pharmakologie.
Pentling: Saska Verlag, 2008. S. 21f. ISBN 9783935120104
- [38]. **Arndt, Torsten.** Spezielle Klinisch-chemische Analytik - Chromatographie.
in: Harald Renz (Hrsg.). Praktische Labordiagnostik.
Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 2009, S. 518-520. ISBN 9783110195767
- [39]. **Meyer, Veronika R.** Praxis der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie.
Weinheim: WILEY-VCH Verlag, 2009. S. 5-10. ISBN 97835273204602
- [40]. **Mutschler, Ernst; Geisslinger, Gerd; Kroemer, Heyo K.; Ruth, Peter; Schäfer-Korting, Monika.** Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008. S. 173. ISBN 9783804719521
- [41]. **Mutschler, Ernst; Geisslinger, Gerd; Kroemer, Heyo K.; Ruth, Peter; Schäfer-Korting, Monika.** Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008. S. 173-183
ISBN 9783804719521
- [42]. **Laux, Gerd.** Affektive Störungen.
in: Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux und Arno Deister. Psychiatrie und Psychotherapie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009, S. 76-98. ISBN 9783131285430

- [43]. **Müller, N., Riedel, M. und Möller, H.-J.** Psychiatrische Erkrankungen.
in: Martin Wiehling (Hrsg.). Klinische Pharmakologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005, S. 463-475. ISBN 9783131268211
- [44]. Homepage von DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
Stand: 07. 04. 2011. [Zitat vom: 25. 05. 2011]
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/index.htm>
- [45]. Homepage von DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
Stand: 24. 09. 2010. [Zitat vom: 25. 05. 2011]
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2011/block-f30-f39.htm>
- [46]. **Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus und Hein, Lutz.** Pharmakologie und Toxikologie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006. S. 318-325. ISBN 9783133685160
- [47]. **Laux, Gerd.** Psychopharmakotherapie - Antidepressiva.
in: Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux und Arno Deister. Psychiatrie und Psychotherapie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009, S. 487-492. ISBN 9783131285430
- [48]. **Laux, Gerd.** Psychopharmakotherapie - Stimmungsstabilisierer/Phasenprophylaktika.
in: Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux und Arno Deister. Psychiatrie und Psychotherapie.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009, S. 493. ISBN 9783131285430
- [49]. **Laux, Gerd.** Psychopharmakotherapie - Stimmungsstabilisierer/Phasenprophylaktika.
in: Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux und Arno Deister. Psychiatrie und Psychotherapie.
Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2009, S. 493-497. ISBN 9783131285430
- [50]. **Greiner, Christine und Haen, Ekkehard.** Development of a simple column-switching high-performance liquid chromatography (HPLC) method for rapid and simultaneous routine serum monitoring of lamotrigine, oxcarbazepin and 10-monohydroxycarbazepine (MHD).
Journal of Chromatography B. 2007, 854, S. 338-344

- [51]. **Sharma, S., Joshi, S. und Chadda, RK.** Therapeutic drug monitoring of lithium in patients with bipolar affective disorder: experiences from a tertiary care hospital in India.
American Journal of Therapeutics. 2009, 16 (5), S. 393-397
- [52]. Homepage von KONBEST Konzentrationsbestimmung von Psychopharmaka.
Stand: 2009. [Zitat vom: 09. 03. 2010]
<https://www.konbest.de/>
- [53]. **Baader, Wolfgang.** Therapeutisches Drug Monitoring bei Antipsychotika.
Band 7 in der Reihe von Ekkehard Haen (Hrsg.). Klinische Pharmakologie.
Pentling: Saska Verlag, 2009. ISBN 9783935120142
- [54]. **Greiner, Christine Ursula.** Aufbau eines TDM-Labors zur Individualisierung der Psychopharmakotherapie von Patienten mit affektiven Störungen.
Band 5 in der Reihe von Ekkehard Haen (Hrsg.). Klinische Pharmakologie.
Pentling: Saska Verlag, 2008. ISBN 9783935120104

7 Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
AGNP	Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
AGTDM	Arbeitsgruppe Therapeutisches Drug Monitoring
BZD	Benzodiazepine
d. h.	das heißt
H ₂ O demin.	demineralisiertes Wasser
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (engl.) Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICD	International Classification of Diseases
Konz	Konzentration
µl bzw. µg	Mikroliter bzw. Mikrogramm (10 ⁻⁶ l bzw. g)
ml bzw. mg	Milliliter bzw. Milligramm (10 ⁻³ l bzw. g)
nl bzw. ng	Nanoliter bzw. Nanogramm (10 ⁻⁹ l bzw. g)
PCR	Polymerase Chain Reaction (engl.) Polymerase-Kettenreaktion
QUAMM	Quadratischer Mittelwert der Messabweichung
RAM	Restricted Access Materials (engl.) beschränkt durchlässiges Material
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer
SPE	Solid Phase Extraction (engl.) Festphasenextraktion
Std	Standard
TA	Technische Assistentin
TCA, TZA	Trizyklische Antidepressiva
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TEMED	Tetramethylethyldiamin
U/min	Umdrehungen pro Minute
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussschema einer HPLC-Apparatur (modifiziert nach [38])	8
Abbildung 2: Modell zur Ätiopathogenese von Depressionen (modifiziert nach [42])	9
Abbildung 3: Exceltabelle zur Dokumentation der Messergebnisse	18
Abbildung 4: Exceltabelle für die Berechnungen und die Erstellung der Grafiken	19
Abbildung 5: Serumkontrolle Level I Amitriptylin März-Mai (TCA)	192
Abbildung 6: Serumkontrolle Level I Amitriptylin Juni-August (TCA)	193
Abbildung 7: Serumkontrolle Level I Amitriptylin September-November (TCA)	194
Abbildung 8: Serumkontrolle Level I Amitriptylin Dezember-Februar (TCA)	195
Abbildung 9: Serumkontrolle Level II Amitriptylin März-Mai (TCA)	196
Abbildung 10: Serumkontrolle Level II Amitriptylin Juni-August (TCA)	197
Abbildung 11: Serumkontrolle Level II Amitriptylin September-November (TCA)	198
Abbildung 12: Serumkontrolle Level II Amitriptylin Dezember-Februar (TCA)	199
Abbildung 13: Kontrolle Level 1 Citalopram März-Mai (TDM 1a)	201
Abbildung 14: Kontrolle Level 1 Citalopram Juni-August (TDM 1a)	202
Abbildung 15: Kontrolle Level 1 Citalopram September-November (TDM 1a)	203
Abbildung 16: Kontrolle Level 1 Citalopram Dezember-Februar (TDM 1a)	204
Abbildung 17: Kontrolle Level 2 Citalopram März-Mai (TDM 1a)	205
Abbildung 18: Kontrolle Level 2 Citalopram Juni-August (TDM 1a)	206
Abbildung 19: Kontrolle Level 2 Citalopram September-November (TDM 1a)	207
Abbildung 20: Kontrolle Level 2 Citalopram Dezember-Februar (TDM 1a)	208
Abbildung 21: Kontrolle Level 1 Citalopram März-Mai (TDM 2)	210
Abbildung 22: Kontrolle Level 1 Citalopram Juni-August (TDM 2)	211
Abbildung 23: Kontrolle Level 1 Citalopram September-November (TDM 2)	212
Abbildung 24: Kontrolle Level 1 Citalopram Dezember-Februar (TDM 2)	213
Abbildung 25: Kontrolle Level 2 Citalopram März-Mai (TDM 2)	214
Abbildung 26: Kontrolle Level 2 Citalopram Juni-August (TDM 2)	215
Abbildung 27: Kontrolle Level 2 Citalopram September-November (TDM 2)	216
Abbildung 28: Kontrolle Level 2 Citalopram Dezember-Februar (TDM 2)	217
Abbildung 29: Serumkontrolle Level I Clomipramin März-Mai (TCA)	219
Abbildung 30: Serumkontrolle Level I Clomipramin Juni-August (TCA)	220
Abbildung 31: Serumkontrolle Level I Clomipramin September-November (TCA)	221
Abbildung 32: Serumkontrolle Level I Clomipramin Dezember-Februar (TCA)	222
Abbildung 33: Serumkontrolle Level II Clomipramin März-Mai (TCA)	223
Abbildung 34: Serumkontrolle Level II Clomipramin Juni-August (TCA)	224

Abbildung 35: Serumkontrolle Level II Clomipramin September-November (TCA)	225
Abbildung 36: Serumkontrolle Level II Clomipramin Dezember-Februar (TCA)	226
Abbildung 37: Serumkontrolle Level I Desipramin März-Mai (TCA)	228
Abbildung 38: Serumkontrolle Level I Desipramin Juni-August (TCA)	229
Abbildung 39: Serumkontrolle Level I Desipramin September-November (TCA)	230
Abbildung 40: Serumkontrolle Level I Desipramin Dezember-Februar (TCA)	231
Abbildung 41: Serumkontrolle Level II Desipramin März-Mai (TCA)	232
Abbildung 42: Serumkontrolle Level II Desipramin Juni-August (TCA)	233
Abbildung 43: Serumkontrolle Level II Desipramin September-November (TCA)	234
Abbildung 44: Serumkontrolle Level II Desipramin Dezember-Februar (TCA)	235
Abbildung 45: Serumkontrolle Level I Doxepin März-Mai (TCA)	237
Abbildung 46: Serumkontrolle Level I Doxepin Juni-August (TCA)	238
Abbildung 47: Serumkontrolle Level I Doxepin September-November (TCA)	239
Abbildung 48: Serumkontrolle Level I Doxepin Dezember-Februar (TCA)	240
Abbildung 49: Serumkontrolle Level II Doxepin März-Mai (TCA)	241
Abbildung 50: Serumkontrolle Level II Doxepin Juni-August (TCA)	242
Abbildung 51: Serumkontrolle Level II Doxepin September-November (TCA)	243
Abbildung 52: Serumkontrolle Level II Doxepin Dezember-Februar (TCA)	244
Abbildung 53: Serumkontrolle Duloxetin Dezember-Februar (TDM 3a)	246
Abbildung 54: Serumkontrolle Level I Imipramin März-Mai (TCA)	248
Abbildung 55: Serumkontrolle Level I Imipramin Juni-August (TCA)	249
Abbildung 56: Serumkontrolle Level I Imipramin September-November (TCA)	250
Abbildung 57: Serumkontrolle Level I Imipramin Dezember-Februar (TCA)	251
Abbildung 58: Serumkontrolle Level II Imipramin März-Mai (TCA)	252
Abbildung 59: Serumkontrolle Level II Imipramin Juni-August (TCA)	253
Abbildung 60: Serumkontrolle Level II Imipramin September-November (TCA)	254
Abbildung 61: Serumkontrolle Level II Imipramin Dezember-Februar (TCA)	255
Abbildung 62: Serumkontrolle Level I Maprotilin März-Mai (TCA)	257
Abbildung 63: Serumkontrolle Level I Maprotilin Juni-August (TCA)	258
Abbildung 64: Serumkontrolle Level I Maprotilin September-November (TCA)	259
Abbildung 65: Serumkontrolle Level I Maprotilin Dezember-Februar (TCA)	260
Abbildung 66: Serumkontrolle Level II Maprotilin März-Mai (TCA)	261
Abbildung 67: Serumkontrolle Level II Maprotilin Juni-August (TCA)	262
Abbildung 68: Serumkontrolle Level II Maprotilin September-November (TCA)	263
Abbildung 69: Serumkontrolle Level II Maprotilin Dezember-Februar (TCA)	264
Abbildung 70: Kontrolle Level 1 Mirtazapin März-Mai (TDM 2)	266

Abbildung 71: Kontrolle Level 1 Mirtazapin Juni-August (TDM 2).....	267
Abbildung 72: Kontrolle Level 1 Mirtazapin September-November (TDM 2)	268
Abbildung 73: Kontrolle Level 1 Mirtazapin Dezember-Februar (TDM 2)	269
Abbildung 74: Kontrolle Level 2 Mirtazapin März-Mai (TDM 2).....	270
Abbildung 75: Kontrolle Level 2 Mirtazapin Juni-August (TDM 2).....	271
Abbildung 76: Kontrolle Level 2 Mirtazapin September-November (TDM 2)	272
Abbildung 77: Kontrolle Level 2 Mirtazapin Dezember-Februar (TDM 2)	273
Abbildung 78: Serumkontrolle Level I Norclomipramin März-Mai (TCA).....	275
Abbildung 79: Serumkontrolle Level I Norclomipramin Juni-August (TCA).....	276
Abbildung 80: Serumkontrolle Level I Norclomipramin September-November (TCA).....	277
Abbildung 81: Serumkontrolle Level I Norclomipramin Dezember-Februar (TCA)	278
Abbildung 82: Serumkontrolle Level II Norclomipramin März-Mai (TCA).....	279
Abbildung 83: Serumkontrolle Level II Norclomipramin Juni-August (TCA).....	280
Abbildung 84: Serumkontrolle Level II Norclomipramin September-November (TCA).....	281
Abbildung 85: Serumkontrolle Level II Norclomipramin Dezember-Februar (TCA)	282
Abbildung 86: Serumkontrolle Level I Nordoxepin März-Mai (TCA).....	284
Abbildung 87: Serumkontrolle Level I Nordoxepin Juni-August (TCA).....	285
Abbildung 88: Serumkontrolle Level I Nordoxepin September-November (TCA)	286
Abbildung 89: Serumkontrolle Level I Nordoxepin Dezember-Februar (TCA)	287
Abbildung 90: Serumkontrolle Level II Nordoxepin März-Mai (TCA).....	288
Abbildung 91: Serumkontrolle Level II Nordoxepin Juni-August (TCA).....	289
Abbildung 92: Serumkontrolle Level II Nordoxepin September-November (TCA)	290
Abbildung 93: Serumkontrolle Level II Nordoxepin Dezember-Februar (TCA)	291
Abbildung 94: Serumkontrolle Level I Nortriptylin März-Mai (TCA).....	293
Abbildung 95: Serumkontrolle Level I Nortriptylin Juni-August (TCA).....	294
Abbildung 96: Serumkontrolle Level I Nortriptylin September-November (TCA)	295
Abbildung 97: Serumkontrolle Level I Nortriptylin Dezember-Februar (TCA)	296
Abbildung 98: Serumkontrolle Level II Nortriptylin März-Mai (TCA).....	297
Abbildung 99: Serumkontrolle Level II Nortriptylin Juni-August (TCA).....	298
Abbildung 100: Serumkontrolle Level II Nortriptylin September-November (TCA)	299
Abbildung 101: Serumkontrolle Level II Nortriptylin Dezember-Februar (TCA)	300
Abbildung 102: Serumkontrolle Level I Trimipramin März-Mai (TCA).....	302
Abbildung 103: Serumkontrolle Level I Trimipramin Juni-August (TCA)	303
Abbildung 104: Serumkontrolle Level I Trimipramin September-November (TCA).....	304
Abbildung 105: Serumkontrolle Level I Trimipramin Dezember-Februar (TCA).....	305
Abbildung 106: Serumkontrolle Level II Trimipramin März-Mai (TCA).....	306

Abbildung 107: Serumkontrolle Level II Trimipramin Juni-August (TCA)	307
Abbildung 108: Serumkontrolle Level II Trimipramin September-November (TCA).....	308
Abbildung 109: Serumkontrolle Level II Trimipramin Dezember-Februar (TCA).....	309
Abbildung 110: Kontrolle Level 1 Venlafaxin März-Mai (TDM 1a).....	311
Abbildung 111: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Juni-August (TDM 1a).....	312
Abbildung 112: Kontrolle Level 1 Venlafaxin September-November (TDM 1a)	313
Abbildung 113: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 1a)	314
Abbildung 114: Kontrolle Level 2 Venlafaxin März-Mai (TDM 1a).....	315
Abbildung 115: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Juni-August (TDM 1a).....	316
Abbildung 116: Kontrolle Level 2 Venlafaxin September-November (TDM 1a)	317
Abbildung 117: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 1a)	318
Abbildung 118: Kontrolle Level 1 Venlafaxin März-Mai (TDM 2).....	320
Abbildung 119: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Juni-August (TDM 2).....	321
Abbildung 120: Kontrolle Level 1 Venlafaxin September-November (TDM 2)	322
Abbildung 121: Kontrolle Level 1 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 2)	323
Abbildung 122: Kontrolle Level 2 Venlafaxin März-Mai (TDM 2).....	324
Abbildung 123: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Juni-August (TDM 2).....	325
Abbildung 124: Kontrolle Level 2 Venlafaxin September-November (TDM 2)	326
Abbildung 125: Kontrolle Level 2 Venlafaxin Dezember-Februar (TDM 2)	327
Abbildung 126: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbazepin März-Mai (TDM 1b)	330
Abbildung 127: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbazepin Juni-August (TDM 1b)	331
Abbildung 128: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbazepin September-November (TDM 1b).....	332
Abbildung 129: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbazepin Dezember-Februar (TDM 1b).....	333
Abbildung 130: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbazepin März-Mai (TDM 1b)	334
Abbildung 131: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbazepin Juni-August (TDM 1b)	335
Abbildung 132: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbazepin September-November (TDM 1b).....	336
Abbildung 133: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbazepin Dezember-Februar (TDM 1b).....	337
Abbildung 134: Kontrolle Level 1 Lamotrigin Juni-August (TDM 1a).....	339
Abbildung 135: Kontrolle Level 1 Lamotrigin September-November (TDM 1a)	340
Abbildung 136: Kontrolle Level 1 Lamotrigin Dezember-Februar (TDM 1a)	341
Abbildung 137: Kontrolle Level 2 Lamotrigin Juni-August (TDM 1a).....	342
Abbildung 138: Kontrolle Level 2 Lamotrigin September-November (TDM 1a)	343
Abbildung 139: Kontrolle Level 2 Lamotrigin Dezember-Februar (TDM 1a)	344
Abbildung 140: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin März-Mai (TDM 1b)	346
Abbildung 141: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin Juni-August (TDM 1b)	347
Abbildung 142: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin September-November (TDM 1b).....	348

Abbildung 143: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin Dezember-Februar (TDM 1b).....	349
Abbildung 144: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin März-Mai (TDM 1b)	350
Abbildung 145: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin Juni-August (TDM 1b)	351
Abbildung 146: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin September-November (TDM 1b).....	352
Abbildung 147: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin Dezember-Februar (TDM 1b).....	353
Abbildung 148: Ausschnitt Prototyp dynamische Werteberechnung.....	363

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zuordnung der Wirkstoffe zu den Analysemethoden	15
Tabelle 2: Serumkontrolle Level I Amitriptylin (TCA).....	191
Tabelle 3: Serumkontrolle Level II Amitriptylin (TCA).....	191
Tabelle 4: Kontrolle Level 1 Citalopram (TDM 1a)	200
Tabelle 5: Kontrolle Level 2 Citalopram (TDM 1a)	200
Tabelle 6: Kontrolle Level 1 Citalopram (TDM 2)	209
Tabelle 7: Kontrolle Level 2 Citalopram (TDM 2)	209
Tabelle 8: Serumkontrolle Level I Clomipramin (TCA)	218
Tabelle 9: Serumkontrolle Level II Clomipramin (TCA)	218
Tabelle 10: Serumkontrolle Level I Desipramin (TCA)	227
Tabelle 11: Serumkontrolle Level II Desipramin (TCA)	227
Tabelle 12: Serumkontrolle Level I Doxepin (TCA)	236
Tabelle 13: Serumkontrolle Level II Doxepin (TCA)	236
Tabelle 14: Serumkontrolle Duloxetine (TDM 3a)	245
Tabelle 15: Serumkontrolle Level I Imipramin (TCA)	247
Tabelle 16: Serumkontrolle Level II Imipramin (TCA)	247
Tabelle 17: Serumkontrolle Level I Maprotilin (TCA).....	256
Tabelle 18: Serumkontrolle Level II Maprotilin (TCA).....	256
Tabelle 19: Kontrolle Level 1 Mirtazapin (TDM 2)	265
Tabelle 20: Kontrolle Level 2 Mirtazapin (TDM 2)	265
Tabelle 21: Serumkontrolle Level I Norclomipramin (TCA)	274
Tabelle 22: Serumkontrolle Level II Norclomipramin (TCA)	274
Tabelle 23: Serumkontrolle Level I Nordoxepin (TCA).....	283
Tabelle 24: Serumkontrolle Level II Nordoxepin (TCA).....	283
Tabelle 25: Serumkontrolle Level I Nortriptylin (TCA)	292
Tabelle 26: Serumkontrolle Level II Nortriptylin (TCA)	292
Tabelle 27: Serumkontrolle Level I Trimipramin (TCA)	301
Tabelle 28: Serumkontrolle Level II Trimipramin (TCA)	301
Tabelle 29: Kontrolle Level 1 Venlafaxin (TDM 1a).....	310
Tabelle 30: Kontrolle Level 2 Venlafaxin (TDM 1a).....	310
Tabelle 31: Kontrolle Level 1 Venlafaxin (TDM 2).....	319
Tabelle 32: Kontrolle Level 2 Venlafaxin (TDM 2).....	319
Tabelle 33: Kontrolle Level 1 10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	329
Tabelle 34: Kontrolle Level 2 10-OH-Carbazepin (TDM 1b)	329

Tabelle 35: Kontrolle Level 1 Lamotrigin (TDM 1a).....	338
Tabelle 36: Kontrolle Level 2 Lamotrigin (TDM 1a).....	338
Tabelle 37: Kontrolle Level 1 Oxcarbazepin (TDM 1b)	345
Tabelle 38: Kontrolle Level 2 Oxcarbazepin (TDM 1b)	345

10 Verzeichnis der Berechnungsformeln

Formel 1: Mittelwert (nach [26]).....	19
Formel 2: empirische Standardabweichung (nach [26]).....	19
Formel 3: Variationskoeffizient (nach [26]).....	20
Formel 4: quadratischer Mittelwert der Messabweichung (nach [26]).....	20
Formel 5: systematische Messabweichung (nach [26])	20
Formel 6: laboratoriumsinterne Fehlergrenze (nach [26])	21

11 Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name:	Marlen Fuchs
Geburtsdatum:	29. April 1986
Geburtsort:	Neumarkt i.d.OPf.
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

■ Schulbildung

1992 – 1996	Grundschule Berching
1996 – 2005	Willibald-Gluck-Gymnasium, Neumarkt i.d.OPf.
	Abschluss: allgemeine Hochschulreife

■ Studium

ab Oktober 2005	Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
Oktober 2006	naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Regensburg
April 2008	zahnärztliche Vorprüfung an der Universität Regensburg
Juni – November 2010	zahnärztliche Prüfung an der Universität Regensburg
Dezember 2010	Approbation als Zahnärztin

■ Beruf

seit März 2010	Assistenz Zahnärztin in einer allgemeinzahnärztlichen Praxis
----------------	---

12 Danksagung

Professor Dr. Dr. Ekkehard Haen danke ich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung der Arbeit während der letzten Jahre.

Großer Dank gilt außerdem den Mitarbeitern des klinisch-pharmakologischen Labors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg, namentlich Doris Melchner, Tatjana Jahner, Sandra Beck, Eva-Maria Outlaw, Astrid Hader, Ralf Köber, Regina Brandl und Anett Dörfelt.

Last but not least: mein Freund, meine Familie und meine Studienkollegin Sophia Lindner.

13 Erklärung

entsprechend dem §6 Abs. 5 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät und der Naturwissenschaftlichen Fakultät III - Biologie und Vorklinische Medizin (Medizinische Fächer) vom 12. Juni 2008:

“Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt”

14 Anhang

Im Anhang finden sich:

- die „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“
aus: Deutsches Ärzteblatt: Jg.105, Heft 7, 15. Februar 2008